



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA**

El eje microbiota-intestino-cerebro y su implicación en la depresión

**Trabajo de Titulación para optar al título de
MÉDICO GENERAL**

Autores:

Dávalos Castelo José David
Medina Carillo Gissela Monserrath

Tutor:

Dr. Sebastián Gabriel Villate

Riobamba, Ecuador. 2024

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Dávalos Castelo José David, con cédula de ciudadanía 0604936328, Medina Carrillo Gissela Monserrath, con cédula de ciudadanía 0604777540, autores del trabajo de investigación titulado: **El eje microbiota-intestino-cerebro y su implicación en la depresión**. Certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, serán de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a los 24 días del mes de julio de 2024.



Dávalos Castelo José David

CC: 0604936328



Medina Carrillo Gissela Monserrath

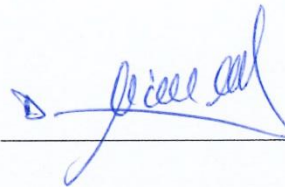
CC: 0604777540

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

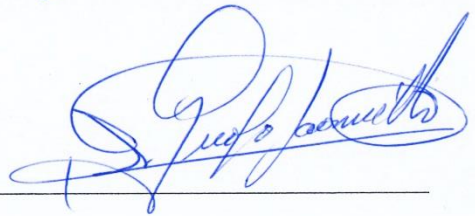
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO Y SU IMPLICACIÓN EN LA DEPRESIÓN**, presentado por Dávalos Castelo José David, con cédula de identidad número 0604936328, y Medina Carrillo Gissela Monserrath, con cédula de identidad número 0604777540, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de sus autoras; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, a los 24 días del mes de julio de 2024.

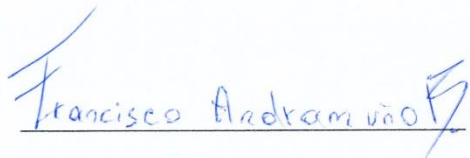
Dr. Wilson Lizardo Nina Mayancela
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Guillermo Gonzalo Gualpa Jaramillo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Msc. Francisco Felipe Andramuño Bermeo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Sebastián Gabriel Villate
TUTOR

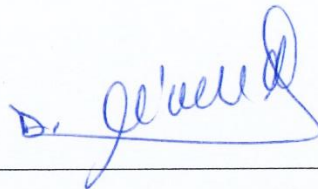


CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

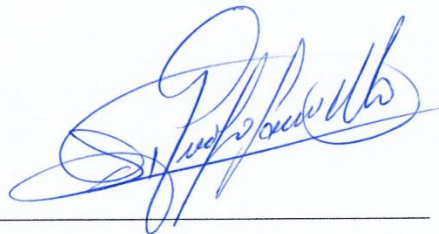
Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO Y SU IMPLICACIÓN EN LA DEPRESIÓN**, presentado por Dávalos Castelo José David, con cédula de identidad número 0604936328, y Medina Carrillo Gissela Monserrath, con cédula de identidad número 0604777540, bajo la tutoría del Dr. Sebastián Gabriel Villate; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de sus autores; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba, a los 24 días del mes de julio de 2024.

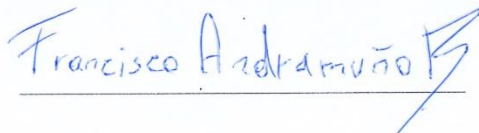
Dr. Wilson Lizardo Nina Mayancela
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Guillermo Gonzalo Gualpa Jaramillo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Msc. Francisco Felipe Andramuño Bermeo
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





Riobamba, 19 de julio del 2024
Oficio N°061-2024-1S-TURNITIN -CID-2024

Dr. Patricio Vásconez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Sebastián Gabriel Villate**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°0994-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2024, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa TURNITIN, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% TURNITIN verificado	Validación	
					Si	No
1	0994-D-FCS-09-04-2024	El eje microbiota-intestino-cerebro y su implicación en la depresión	Dávalos Castelo José David Medina Carrillo Gissela Monserrath	10	x	

Atentamente



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa TURNITIN
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

Av. Antonio José de Sucre, Km. 1.5
Correo: francisco.ustariz@unach.edu.ec
Riobamba - Ecuador

Unach.edu.ec
en movimiento

DEDICATORIA

Lleno de alegría y entusiasmo, dedico este trabajo a mis padres, Julia y Henry por su amor incondicional y su constante apoyo a lo largo de mi vida académica. Gracias por enseñarme el valor de la educación y por siempre tener fe en mí.

A mis hermanos, Marcos, Valeria y Francisco por ser mi fuente de inspiración y por estar siempre a mi lado, alentándome en cada paso de este viaje.

A mis amigos, Carlos y Juan por su continuo ánimo, comprensión y por hacer que este trayecto sea más llevadero con su compañía y apoyo.

A mis profesores y mentores, quienes me han guiado y motivado a lo largo de este proceso, proporcionando el conocimiento y el estímulo necesarios para alcanzar este logro.

Y, finalmente, a todos aquellos que, de alguna manera, han contribuido a que este trabajo sea posible. Su apoyo, directo o indirecto, ha sido fundamental para la culminación de este proyecto.

José David Dávalos Castelo

Quiero dedicar este trabajo de investigación en primer lugar a Dios por haberme dado la vida, la oportunidad de soñar y llevarme por este camino en la carrera de Medicina, además quiero dedicar este trabajo a mis padres Martha y Wilson quienes me han apoyado incondicionalmente desde el inicio de mi vida, me han ayudado a construir la persona que hoy soy, por brindarme amor y cariño en cada paso hasta el día de hoy, por darme la fortaleza para perseguir mis metas y no renunciar. Agradezco a mi hermana Viviana y sobrina Isabella que sin darse cuenta me han dado fuerzas para seguir adelante, me han brindado alegría y dulzura en mis momentos más difíciles durante mi formación profesional. Es grato también haber conocido a muchas personas y amistades que de una u otra forma me han apoyado durante este difícil camino, por ultimo y no menos importante quiero agradecer a mi compañero de tesis José que ha sido un gran amigo desde inicios de la carrea y a pesar de los altibajos que existieron, hemos podido realizar con éxito este trabajo de investigación.

Gissela Monserrath Medina Carrillo

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer infinitamente a la Universidad Nacional de Chimborazo por darnos la oportunidad de formarnos en esta, la hermosa carrera de Medicina, dentro de la cual hemos podido adquirir, aparte de muchos conocimientos médicos y académicos, varios principios éticos, el respeto a la vida y siempre abogar por el beneficio de la salud de las personas. Además, queremos agradecer profundamente a nuestro tutor de tesis, Dr. Sebastián Villate, quien, con gran vocación para la docencia, nos ha acompañado en cada paso en la elaboración de nuestro trabajo de titulación, siempre orientándonos con su vasto saber médico y en cuanto a la revisión y direccionamiento de los objetivos de nuestro tema de investigación.

José y Gissela

ÍNDICE GENERAL

DECLARATORIA DE AUTORÍA
DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL
CERTIFICADO ANTIPLAGIO
DEDICATORIA
AGRADECIMIENTO
ÍNDICE GENERAL
ÍNDICE DE TABLAS
ÍNDICE DE FIGURAS
RESUMEN
ABSTRACT

1. CAPÍTULO I. INTRODUCCION.	13
1.1 Objetivos.....	16
1.1.1 Objetivo General.....	16
1.1.2 Objetivos específicos.....	16
2. CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.	17
2.1 Depresión.....	17
2.2 Microbiota intestinal.....	20
2.3 Disbiosis intestinal.....	22
2.4 Probióticos.....	24
2.5 Prebióticos.....	24
2.6 Eje microbiota-intestino-cerebro.....	25
2.7 Vías del Eje Intestino-Cerebro:	25
2.7.1 Vía Neural.....	25
2.7.2 Vía Endocrino Metabólica.....	32
2.7.3 Vía Inmunitaria.....	34
3. CAPÍTULO III.	37
METODOLOGIA.....	37
3.1 Tipo de Investigación.....	37

3.2	Diseño de Investigación.....	37
3.3	Técnicas de recolección de Datos.....	38
3.4	Criterios de selección.....	38
3.5	Población de estudio y tamaño de muestra.....	38
3.6	Métodos de análisis, y procesamiento de datos.....	39
4.	CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
4.1	Discusión.	41
5.	CAPÍTULO V	49
5.1	Conclusiones.....	49
5.2	Recomendaciones	51
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	52
7.	ANEXOS.....	59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados.....	59
--------------------------	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama de flujo Prisma del procedimiento desarrollado.....	40
---	----

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Evolución de la cantidad y de la variedad de la microbiota a lo largo del tracto digestivo.....	21
Ilustración 2:Eubiosis vs Disbiosis.....	24
Ilustración 4: Tipos de neuronas sensoriales y su ubicación	27
Ilustración 5. Modulación bacteriana de la actividad neuronal sensorial	29
Ilustración 6. Comunicación desde las capas del intestino a los centros cerebrales.	31
Ilustración 7.Vías del Eje microbiota – intestino – cerebro.	36

RESUMEN

La depresión es una enfermedad mental que afecta a millones de personas en todo el mundo, impactando profundamente su bienestar emocional y calidad de vida. Investigaciones recientes han destacado la importancia del eje microbiota-intestino-cerebro en el desarrollo y la progresión de la depresión. Este sistema de comunicación bidireccional involucra la microbiota intestinal, el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central. Esta interacción compleja muestra que el microbioma intestinal puede influir significativamente en la función cerebral y el estado de ánimo. Se realizó una revisión bibliográfica sobre el papel del eje microbiota-intestino-cerebro en la depresión, con el objetivo de comprender mejor los mecanismos subyacentes y las posibles intervenciones terapéuticas. El estudio analizó mecanismos moleculares y vías de señalización que conectan la microbiota intestinal con la función cerebral. Además, se llevó a cabo un análisis comparativo de los filos bacterianos presentes en el intestino de pacientes sanos y aquellos con depresión. La revisión también exploró el uso de probióticos y prebióticos como potenciales tratamientos para la depresión. Para esta revisión, se incluyeron 110 documentos publicados en los últimos cinco años, de los cuales se seleccionaron 25 para la muestra con el fin de realizar un análisis detallado. La revisión se llevó a cabo utilizando bases de datos de alto impacto (Latindex, Lilacs, Scielo, Redalyc, Scopus, Medline, PubMed e Ice Web of Science) y se emplearon operadores booleanos y descriptores de salud para asegurar una búsqueda exhaustiva y relevante. Los resultados de esta revisión indican una fuerte asociación entre la microbiota intestinal y la depresión, destacando los mecanismos moleculares clave y las vías de señalización implicadas. Además, los estudios sugieren que existe alteraciones en la composición de la microbiota en pacientes con depresión en comparación con pacientes sanos. Además, la evidencia demuestra que el uso de probióticos y prebióticos se presenta como una estrategia prometedora para el manejo de la depresión, aunque se requiere más investigación para comprender completamente su eficacia y los mecanismos involucrados.

Palabras clave: depresión; eje microbiota-intestino-cerebro; vías de señalización; disbiosis; probióticos; prebióticos; microbiota intestinal; salud mental; trastornos mentales.

Abstract

Depression is a mental illness that affects millions of people worldwide, profoundly impacting their emotional well-being and quality of life. Recent research has highlighted the importance of the gut-brain axis in the development and progression of depression. This bidirectional communication system involves the gut microbiota, the enteric nervous system, and the central nervous system. This complex interaction shows that the gut microbiome can significantly influence brain function and mood. A bibliographic review was conducted on the role of the gut-brain axis in depression, aiming to better understand the underlying mechanisms and potential therapeutic interventions. The study analyzed molecular mechanisms and signaling pathways connecting the gut microbiota to brain function. Additionally, a comparative analysis of bacterial phyla presents in the intestines of healthy patients and those with depression was performed. The review also explored the use of probiotics and prebiotics as potential treatments for depression. For this review, 110 documents published in the last five years were included, of which 25 were selected for detailed analysis. The review was conducted using high-impact databases (Latindex, Lilacs, Scielo, Redalyc, Scopus, Medline, PubMed, and Ice Web of Science) and employed Boolean operators and health descriptors to ensure an exhaustive and relevant search. The results of this review indicate a strong association between gut microbiota and depression, highlighting key molecular mechanisms and signaling pathways involved. Furthermore, studies suggest alterations in the composition of the microbiota in patients with depression compared to healthy patients. Additionally, evidence shows that the use of probiotics and prebiotics present a promising strategy for managing depression, although more research is needed to fully understand their efficacy and the mechanisms involved.

Keywords: depression; gut-brain axis; signal transduction; dysbiosis; probiotics; prebiotics; gut microbiota; mental health; mental disorders.

Revisado por: Andrea Paola Goyes Robalino

Fecha: 19-07-2024

Firma:



CAPÍTULO I. INTRODUCCION.

La depresión, un trastorno psiquiátrico es considerada uno de los trastornos de la psiquiatría con más predominio, y una de las 10 enfermedades afectando alrededor de 350 millones de personas que causan discapacidad, morbilidad y en ocasiones, mortalidad, estimándose que alrededor de 800 mil personas mueren debido al suicidio anualmente convirtiéndose en un problema de salud pública mundial (1) (2). A nivel de América Latina, dentro de los países que representa un mayor índice de discapacidad secundaria a la depresión es Ecuador con un 8,3% (3). Se estima que entre un 10 a 15 por ciento de las mujeres en países subdesarrollados, y entre un 20 a 40% en países en desarrollo padecen depresión (4). Se estima que en Ecuador un número de aproximadamente 50 mil personas con diagnóstico presuntivo y definitivo de depresión de los cuales alrededor de 14 mil corresponden a hombres y 36 mil corresponden a mujeres (4). Según datos del INEC (5), en Ecuador se registraron 3406 hospitalizaciones por casos relacionados con depresión en el 2019.

La sintomatología por la que cursan estos pacientes suele ser florida y variada, aunque tienen en particular la presencia de cambios fluctuantes del estado del ánimo, sensación de desesperanza, pérdida de motivación y placer en las actividades diarias durante al menos 2 semanas de evolución, siendo en casos graves que pueden llegar a presentarse idealización suicida (6). Aun no se entiende completamente que causa la depresión. Pero hay varios factores que contribuyen con su aparición. Entre ellos, se encuentran las alteraciones en los niveles de neurotransmisores, especialmente la serotonina, que suele estar en niveles bajos en personas con depresión (2) (7).

Se atribuye la producción de serotonina en un 95% a nivel intestinal, participando en este proceso varios metabolitos activos producido por la microbiota intestinal a través de la metabolización de los alimentos que se consume, es así como se relacionan varios trastornos neuropsiquiátricos con alteraciones a nivel del eje microbiota-intestino-cerebro (8).

Desde la antigüedad, la relación entre el cerebro e intestino fue estudiada desde la antigua Grecia por filósofos como Hipócrates, Platón y Aristóteles, enfocando al individuo en su totalidad para comprender cualquiera de los procesos patológicos que puedan presentarse (9). En el siglo IV, en China se han documentado el uso del trasplante fecal por el médico Ge Hong, quien usó una suspensión fecal por vía oral conocida como “sopa amarilla” para tratar cuadros diarreicos severos (10). En registros posteriores se la conoce como el “jarabe dorado”, se describe que, en el siglo XVI, los chinos desarrollaron productos derivados de las heces para tratar las molestias gastrointestinales (11). En el mismo siglo, el cirujano

italiano Acquapendente implementó el término “transfaunación” al ya conocido trasplante fecal, que consistía en la transferencia de contenido gastrointestinal de un animal sano a uno enfermo, que desde entonces se ha aplicado ampliamente en el campo de la medicina veterinaria. (11).

A finales del siglo XVIII, Paul Joseph Barthez estableció el “Principio vital”, que lo definía como una fuerza responsable de los movimientos a nivel de los órganos el cual fue publicado en el libro “Nouveaux élémens de la science de l'homme” en 1778, debido a que observó la pérdida de estos movimientos en ciertos órganos cuando estos sufrían una ausencia del flujo sanguíneo o una denervación, y en otros como el intestino y el corazón, conservaban este “principio vital” durante varias horas (12).

En 1795, Whytt Roberto estableció el término “simpatía nerviosa” con el fin de explicar los mecanismos por los cuales interactuaban los órganos internos, en donde determinó una gran cantidad de terminaciones nerviosas que proporcionaban “energía” al intestino (13). Aproximadamente en el año 1840, William Beaumont realizó un experimento en el que se evidenció que el estado emocional afectaba a la velocidad de la digestión de alimentos, demostrando que existe un eje cerebro-intestino (9). A lo largo del siglo XIX existió una interacción compleja entre los enfoques reduccionista y holístico del intestino y la mente, adaptando del concepto de “simpatía nerviosa” propuesta por Whytt. Se publicaron libros sobre salud intestinal, dirigidos tanto al público como a profesionales, haciendo hincapié en el estómago como “el gran centro nervioso”, el “sensorial de la vida orgánica” y “el gran cerebro abdominal”. (14) Alrededor del año 1826 en Inglaterra debido a la urbanización e industrialización, se evidenció epidemia de trastornos gastrointestinales que predominaba en la clase trabajadora, por lo que los médicos fomentaron la alimentación saludable mediante publicaciones en la sociedad (12).

A inicios del siglo XX, se realizaron estudios que correlacionaran las alteraciones en la fisiología del intestino con las alteraciones de conducta (9). No fue sino hasta la década de los sesenta cuando se descubrió la presencia de varias cadenas de aminoácidos tanto en el intestino como en el cerebro, se aplicó por primera vez el término “eje intestino-cerebro” (13). Además, durante las últimas décadas del siglo XX, Joshua Lederberg propuso el concepto de microbiota, lo que permitió que a futuro se realicen varias investigaciones en este campo (12).

La presente investigación pretende explorar la relación existente entre el eje que relaciona el intestino la microbiota y el cerebro con la depresión mediante el análisis de los distintos mecanismos que regulan cómo los componentes de la microbiota intestinal influyen en el

estado de ánimo de las personas, con el propósito de entender las vías de comunicación entre la microbiota intestinal y el cerebro, ya que aún hay pocos estudios que respalden la fisiopatología exacta de cómo la microbiota intestinal afecta el desarrollo de la depresión. Además, busca relacionar por medio de la indagación de investigaciones las posibles alteraciones en la microbiota comparando sujetos diagnosticados con depresión frente a pacientes aparentemente sanos, a su vez se busca explorar información acerca del posible uso de estrategias terapéuticas como los probióticos y prebióticos para ofrecer enfoques más personalizados, que puedan ser usados como coadyuvantes en el manejo de la depresión.

A pesar de los avances en el conocimiento de la depresión, aún no se comprenden completamente los mecanismos exactos que la causan, especialmente en relación con el eje microbiota-intestino-cerebro. Esta investigación busca llenar ese vacío y proporcionar una base científica sólida que explique cómo los componentes de la microbiota intestinal influyen en el estado de ánimo de las personas. Explorar esta conexión es crucial porque podría abrir nuevas posibilidades para tratamientos más personalizados y efectivos, que puedan ser beneficiosos para el paciente.

Además, en América Latina, existe poca investigación sobre el eje microbiota-intestino-cerebro en relación con la depresión. Esto hace que surja la necesidad de realizar una investigación a profundidad de textos relevantes al tema con el fin de, sintetizar y analizar estudios disponibles en otras regiones y contextos, y así evaluar su aplicabilidad y relevancia en el contexto de la medicina en nuestro país.

Esta investigación es viable ya que se basa en una revisión exhaustiva de estudios previos que exploran la relación entre el eje con el estado de depresión. Existen numerosas bases de datos científicas y publicaciones revisadas por pares que proporcionan la información necesaria para llevar a cabo esta revisión. Además, la creciente atención académica y médica sobre el papel de la flora intestinal en la salud mental asegura un flujo continuo de nuevos estudios y datos relevantes.

La investigación tiene como objetivo comprender las vías que conectan el intestino y el cerebro a nivel fisiológico, ya que existen pocos estudios que respalden la fisiopatología exacta de esta influencia. Además, se busca comparar las alteraciones en la microbiota de sujetos diagnosticados con depresión frente a pacientes aparentemente sanos, y explorar el

posible uso de estrategias terapéuticas como los probióticos y prebióticos para ofrecer enfoques más personalizados y con menos efectos adversos en pacientes con depresión.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo General

- Realizar una revisión bibliográfica que describa la relación entre el eje microbiota-intestino-cerebro enfocada en el desarrollo y mantenimiento de la depresión.

1.1.2 Objetivos específicos

- Analizar los mecanismos moleculares y las vías de señalización mediante los cuales los microorganismos intestinales influyen en el estado de ánimo y el desarrollo de la depresión.
- Contrastar los cambios de la composición de la microbiota intestinal entre pacientes con depresión y pacientes sin trastornos del estado del ánimo.
- Revisar la literatura sobre el uso de prebióticos y probióticos en la microbiota intestinal como posible alternativa terapéutica o coadyuvante para manejo el depresión.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

2.1 Depresión

La depresión es un trastorno que impacta profundamente la vida de la gente, manifestándose como una tristeza constante, pérdida de interés en actividades cotidianas, irritabilidad, ansiedad y dificultades para dormir (8).

La depresión abarca una serie de trastornos que según la Asociación Americana de Psiquiatría (15), Se habla de una alteración disruptiva del estado de ánimo que abarca el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente (distimia), el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo inducido por sustancias o medicamentos, y el trastorno depresivo debido a otras causas. Lo que todos estos trastornos tienen en común es la presencia de un estado de ánimo triste, que afecta al paciente con cambios a nivel somático y a nivel cognitivo, produciendo discapacidad al individuo para llevar a cabo sus actividades diarias (15).

Etiopatogenia

La depresión como tal, no tiene una causa bien definida para su progreso y desarrollo, sin embargo, se relaciona su desarrollo con varios determinantes biológicos como el factor genético, embarazo, menopausia, alteraciones en la microbiota intestinal, factores inflamatorias, alteración del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y la alteración de la vía de la quinurenina; determinantes psicológicos como antecedentes familiares de depresión o presencia de enfermedades psiquiátricas; violencia intrafamiliar en la infancia, eventos traumáticos en esta etapa de la vida o negligencia en la crianza, enfermedades crónicas o catastróficas, consumo de sustancias psicoactivas o de alcohol, y determinantes sociales como el desempleo, acoso laboral o tensión laboral (4) (16) (17).

Uno de los postulados que puede explicar el mecanismo de la depresión es la teoría de las monoaminas, que consiste en el déficit de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina, dopamina que tienen mucha relevancia en la regulación del sueño, memoria, aprendizaje, comportamiento social, etc., esta misma teoría se sustentan con la eficacia de la aplicación clínica de los antidepresivos que influyen en los neuromoduladores en pacientes diagnosticados con depresión (16).

Cuadro clínico

El trastorno depresivo mayor se define por la aparición de al menos un episodio depresivo mayor, sin antecedentes de manía o hipomanía en el paciente. Este episodio depresivo mayor dura al menos dos semanas y se caracteriza por síntomas como estado de ánimo triste, anhedonia, insomnio o hipersomnia, cambios abruptos en el apetito o el peso, retraso psicomotor o agitación, fatiga y una falta de interés o placer por las actividades, ideas de culpabilidad, idealización suicida desencadenando en el paciente deterioro en el ámbito social, laboral, ocupacional, o académico (15) (18). A esta sintomatología se le pueden acompañar de cuadros somáticos como anomalías del sueño, adinamia, pérdida de la libido, alteraciones en el ciclo menstrual, estreñimiento o deposiciones diarreicas. Los cuadros sociales por lo general son: el aislamiento social, desinterés por las aficiones, dificultades para relacionarse en su entorno familiar, laboral o académico, o un menor rendimiento en las actividades cotidianas (16)

Diagnóstico

El diagnóstico de la depresión es mediante la clínica del paciente, por lo que se deberá preguntar en la anamnesis referente al estado del ánimo y ante una posible anhedonia (19). Si las respuestas son afirmativas a las preguntas se deberá valorar antecedentes personales y familiares, factores de riesgo, hábitos, comorbilidades y el curso de la sintomatología (19) Estos pacientes pueden cursar por episodios depresivos, los cuales deben ser valorados individualmente para determinar la severidad y el riesgo de idealización suicida en los pacientes, para lo cual existen escalas diagnosticas psicométricas que valoran estos parámetros como por ejemplo (19) (20):

- Escala de Hamilton
- Escala de Montgomery-Asberg
- Cuestionario de Beck
- Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9)
- Escala de Depresion y Ansiedad de Goldberg
- Escala de depresión Geriátrica (GDS) (19)

Los episodios depresivos como tal duran al menos dos semanas, no se atribuyen a una causa orgánica y tienen la presencia de los siguientes criterios somáticos como la pérdida del interés de las actividades que antes le resultaban placenteras, anhedonia, alteraciones del sueño, cambios abruptos de ánimo, perdida notable de peso o aumento de peso, disminución

de la libido, y alteraciones gastrointestinales como estreñimiento, dolor abdominal, náuseas o vómitos (19).

Para evaluar si un paciente con depresión tiene tendencia a idealización suicida se debe tener en cuenta criterios como el hecho de que haya intentado hacerlo antes, padezca de enfermedades crónicas, incapacitantes, catastróficas o mentales con sintomatología grave, sexo masculino, apoyo muy escaso dentro de su círculo social, antecedentes familiares de trastornos mentales o de suicidio (19)

Tratamiento

El tratamiento de la depresión se basa en una atención integral o colaborativa, que incluye el uso de antidepresivos y psicoterapias basadas en evidencia, como la terapia cognitivo-conductual y la psicoterapia interpersonal, para lograr mayores beneficios en pacientes con depresión grave. El objetivo principal del tratamiento es la recuperación funcional del paciente, permitiéndole retomar sus actividades cotidianas (19).

Las fases en el tratamiento de la depresión se pueden agrupar de la siguiente forma:

- Fase Aguda: por lo general dura de 8 a 12 semanas, en esta etapa se busca la remisión de los síntomas del paciente (19).
- Fase de continuación: hace referencia al seguimiento que se proporciona al paciente para evitar la presencia de recaídas, persistencia de síntomas, posibles efectos adversos en tratamientos farmacológicos, y así tomar estrategias para reducir el índice de todos estos factores (19).
- Fase de mantenimiento: tiene como fin el evitar las recurrencias de la sintomatología de los pacientes según la clínica de los mismos (21)

La psicoterapia se usa en todos los grados de depresión que involucra cierta metodología dirigida hacia la educación sobre estrategias para afrontar problemas en los pacientes al modificar conductas, estados de ánimo y los estados de razonamiento (19).

La terapia farmacológica que se basa en la administración principalmente de fármacos antidepresivos en episodios depresivos de intensidad moderada a grave, en casos de depresión leve cuando existen comorbilidades, dificultad para mantener psicoterapia, y distimia por más de dos años; además de que también se usan fármacos cuando existe riesgo de suicidio significativo (19)

Algunas técnicas no farmacológicas a parte de la psicoterapia como son los cambios en la alimentación, la administración de probióticos y prebióticos tienen un gran aporte en la

mejora de los síntomas depresivos en estos pacientes debido a la influencia sobre la microbiota intestinal (16). Esto se explicará con mayor detalle más adelante.

2.2 Microbiota intestinal

La microbiota se define como el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que se encuentran en el lumen intestinal. Estos microorganismos pueden clasificarse en comensales, mutualistas y patógenos (22). La microbiota intestinal cumple con varias funciones en el huésped como crecimiento, desarrollo, fisiología, regulación inmunológica, barrera de mucosa intestinal, nutrición y resistencia a la colonización, a través de vías metabólicas, actividades enzimáticas, síntesis de vitaminas y metabolitos, y la inhibición de patógenos (23) (24) .

Se calcula que el número total de microorganismos que componen la microbiota intestinal es de 10×10^{14} unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) con un peso de aproximadamente 1-2 kg (25) (6). La composición de la microbiota varía de acuerdo con varios factores del huésped como el segmento del tubo digestivo en donde se encuentra, la edad, la alimentación, el estilo de vida, el uso de antibióticos, etc.

A lo largo del intestino, la concentración de bacterias varía según el pH. En el duodeno proximal, hay aproximadamente 10.000 UFC/ml, mientras que en el íleon terminal se encuentran alrededor de 10.000.000 UFC/ml. En el colon, la población bacteriana representa más del 95% de la microbiota total, alcanzando concentraciones de hasta 10^{11} a 10^{12} UFC/ml. Se estima que el material genético del microbioma es 100 veces mayor que el del genoma humano, lo que significa que el contenido genético de los microorganismos que habitan en el cuerpo humano es significativamente mayor que el de los propios humanos que los albergan (26).

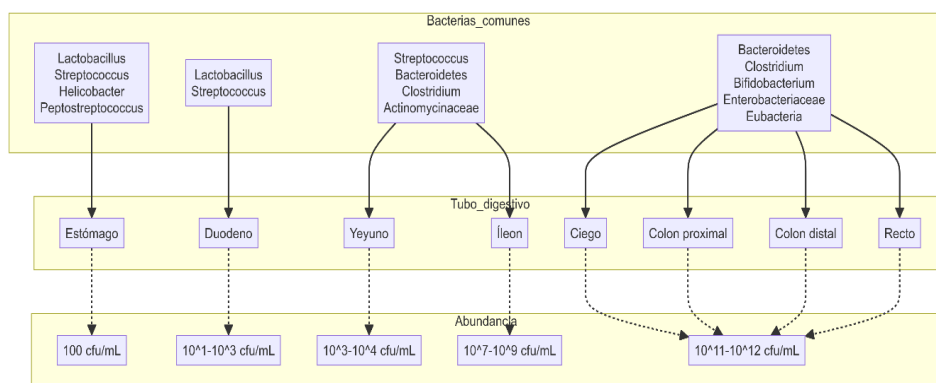


Ilustración 1. Gómez, M. Evolución de la cantidad y de la variedad de la microbiota a lo largo del tracto digestivo [diagrama]. Revista de neurología. 2019; 68(3): p. 114. (25).

Por lo general, en un adulto promedio sano se estima la presencia de alrededor de 90% bacterias, siendo Firmicutes (Gram-positivas) y Bacteroidetes (Gram-negativas) los filos predominantes; el 10% restante pertenece a Actinobacterias y Proteobacterias y en menor grado a Verrucomicrobias, Fusobacterias, Cianobacterias, y microorganismos no bacterianos como virus, arqueas y levaduras (22). A nivel de intestino delgado debido a que existe mayor concentración de bilis, el tiempo de tránsito es más lento y posee un pH más suave, se encuentran los filos de Proteobacterias como la Enterobacteriaceae. (27) Dentro del filo Firmicutes se incluyen los géneros Lactobacillus, Coprococcus, Clostridium y Enterococcus que representan cerca del 40 al 65% en el colon; mientras que del filo Bacteroidetes que se incluyen géneros como Bacteroides y Prevotella (6).

La microbiota correspondiente a virus incluye a los virus bacteriófagos como la Archaea y Eukarya y a los virus Fungi como Blastocystis y Amoebozoa, mientras que la microbiota correspondiente a hongos son los géneros Candida, Saccharomyces, Malassezia y Cladosporium (6) (27).

La colonización de la microbiota intestinal es un proceso que se inicia desde el nacimiento. Los primeros factores que afectan a la microbiota intestinal incluyen el tipo de parto, la lactancia, el entorno, la edad gestacional, la genética del huésped, el contacto con infecciones maternas o neonatales y el uso de antibióticos (28).

Al nacer, la inmunidad innata se encuentra en la forma completa pero inmadura en comparación con la de un adulto. En este aspecto, los microorganismos comensales desempeñan una función crítica, son uno de los primeros estímulos inmunógenos a los que se enfrenta el recién nacido, tienen la función de extraer nutrientes de la leche materna para contribuir al desarrollo cerebral que incluye la mielinización, la neurogénesis y la activación de la microbiota (28) (9).

En los lactantes, la microbiota intestinal está dominada por especies como *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Clostridium coccoides* spp. y *Clostridium botulinum* spp. A partir de los 3 años, la microbiota se asemeja a la de los adultos, con la presencia predominante de los filos Firmicutes, Bacteroidetes y Actinobacteria. En los adultos mayores, hay una disminución de la población de *Bifidobacterium* y un aumento de *Clostridium* y Proteobacteria en la microbiota intestinal. Estos cambios se deben a factores como la hipoclorhidria, cambios degenerativos en las células nerviosas entéricas, reducción en la capacidad de absorción de nutrientes, disminución de la motilidad, alteraciones en el sistema inmunológico y en la dieta, lo que los hace más susceptibles a desarrollar trastornos del ánimo, como la depresión (6) (27).

En cuanto a la producción de neurotransmisores como el GABA se relaciona a varias cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, la serotonina con *Bifidobacterium* infantis, *Enterococcus*, *Candida*, y *Streptococcus*, norepinefrina con *Bacillus* y *Saccharomyces*. En cambio, otro tipo de moléculas como los AGCC por los filos de Bacteroidetes a un pH bajo y los Firmicutes, el indol y derivados por *Ruminococcus gnavus*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides* (29).

2.3 Disbiosis intestinal

Las alteraciones en la composición normal de la microbiota intestinal, conocidas como disbiosis, generalmente implican un predominio de especies bacterianas "proinflamatorias" en detrimento de las especies "antiinflamatorias", que se consideran beneficiosas (8). Producto de la disbiosis intestinal se desencadena un proceso inflamatorio local, que conlleva a una pérdida de la barrera epitelial, es decir, un aumento en la permeabilidad intestinal, provocando que las bacterias comensales y sus componentes proinflamatorios ingresen a la circulación y desencadenen inflamación sistémica (8) (6). Además de los procesos inflamatorios, se evidencia una alteración en el peristaltismo, digestión y absorción de nutrientes, y alteración de la producción de vitaminas

La microbiota intestinal es muy sensible al estrés tanto fisiológico como físico que experimenta su huésped (6). En un estudio realizado a pacientes con depresión en comparación con sujetos sanos, en donde se encontraron que existía una alteración en la cantidad de especies bacterianas, habiendo una reducción de población de filos de Firmicutes, en especial los géneros de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y aumento de *Bacteroides*, *Actinobacteria* y *Proteobacteria*. (30). Se evidencia además que las especies de *Bacteroides* que predominan son *B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis* y *B. uniformis* en pacientes

con depresión (1). El aumento de colonias sobre otras desencadena una translocación sistémica de metabolitos, componentes de células microbianas, y la microbiota a través del intestino permeable, lo cual produce un estado inflamatorio sistémico, aumentando interleucina 6, interleucina 1 β y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que también se implican en la patogenia de la depresión. (6) (1).

Adicionalmente, los *Lactobacillus* aumentan la producción de mucina en el revestimiento intestinal, así previniendo la adherencia de microbios patógenos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Helicobacter pylori*, parásitos como *Entamoeba histolytica* y hongos *Candida albicans*. De manera similar, *Bifidobacterium* proporciona una barrera mucosa vital para sustentar el equilibrio del intestino. *Faecalibacterium prausnitzii* actúa como un productor importante de butirato en el intestino humano (31).

De los filos antes mencionados la disminución bacterias como *Enterobacter aerogenes*, *Clostridium limosum*, *Clostridium tetani*, *Clostridium lentoputrescens*, *Clostridium bifermentans* y *Clostridium melanomenatum*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus* y *Klebsiella* disminuyen la expresión génica de la triptófano sintetasa que desencadena en una menor producción de serotonina (30).

Los productos que se producen por la flora intestinal involucrada en la relación mutualista o comensal con su huésped participan en la actividad antiinflamatoria (6). El butirato, el propionato y el acetato influyen en los estados emocionales y la cognición por medio de receptores acoplados a proteína G, en estado de disbiosis estos metabolitos disminuyen (30). Se han demostrado que alteración de estos metabolitos provenientes de la disbiosis intestinal como por ejemplo los lipopolisacáridos producidos por bacterias gramnegativas cruzan la barrera hematoencefálica induciendo la neuroinflamación que implica defectos sinápticos, desmielinización, neurogénesis anormal y liberación de neurotransmisores (1).

SIBO

En pacientes con sintomatología depresiva persistente, puede observarse un sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). Este se define como la presencia de bacterias del colon en el intestino delgado en cantidades iguales o superiores a 10⁵ UFC/mL así como una alteración en la proporción estándar de la microbiota del intestino delgado, que aumenta la permeabilidad de los lipopolisacáridos, desencadenando una respuesta inflamatoria crónica sistémica que empeoran los síntomas de la depresión (6) (32). Las especies bacterianas que desencadenan este estado inflamatorio son *Streptococcus*, *Staphylococcus*, y *Klebsiella*, el cual, conduce a una limitación de la absorción de nutrientes

lo cual desencadena en anemia, deficiencias de vitaminas o hipoproteinemia; que conllevan a exacerbar el cuadro clínico (33).

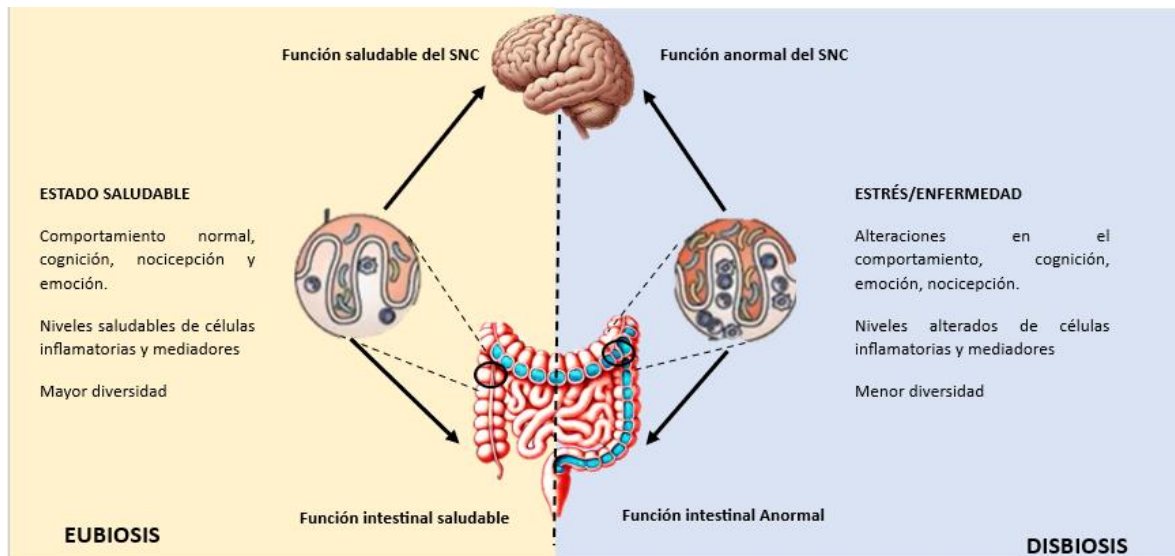


Ilustración 2: Gómez, M. Eubiosis vs Disbiosis [imagen]. Revista de neurología. 2019; 68(3): p. 114. (25).

2.4 Probióticos

Se definen como microorganismos vivos que aportan beneficios a la salud del huésped a través de diversas interacciones con la microbiota intestinal comensal cuando se administran en cantidades adecuadas, al modular la síntesis y/o liberación de neurotransmisores (34). Estos incluyen cepas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* capaces de producir GABA e histamina, son de preferencia debido a que restringen el crecimiento excesivo de bacterias como la *Escherichia coli* y el fortalecimiento de la barrera intestinal (35) En estudios realizados en ratones sometidos a estrés crónico, con cepas de *Lactobacillus plantarum* se evidenció una restauración de la microbiota intestinal que fue alterada por estrés por largos periodos, aumento de síntesis de ácidos grasos de cadena corta y de serotonina produciendo efectos similares a los antidepresivos en ratones.

2.5 Prebióticos

Los prebióticos se definen como sustratos utilizados selectivamente por la microbiota intestinal para proporcionar beneficios al huésped. Generalmente, son polisacáridos no digeribles como oligosacáridos, fructanos y galactooligosacáridos obtenidos de la alimentación. Estos sustratos son metabolizados por los microorganismos, convirtiéndolos en ácidos grasos de cadena corta (35). Se plantea la hipótesis de que los mecanismos de acción que benefician al huésped incluyen el aumento de la producción de ácidos grasos de

cadena corta en el intestino, la disminución de la corticosterona, la acumulación de serotonina, la reducción de la expresión de IDO y la activación de la microglía. No hay evidencia sólida de que los prebióticos sean efectivos como monoterapia, por lo que se recomienda su uso junto con probióticos (35).

2.6 Eje microbiota-intestino-cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro (EIC) es un complejo sistema de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro. A través de este eje, el cerebro controla varias funciones del sistema digestivo, como el movimiento, el tránsito de alimentos, la secreción de sustancias y la permeabilidad intestinal. Este sistema utiliza diversas vías interconectadas, que incluyen conexiones neurológicas, endocrinas e inmunitarias. A continuación, se describen las principales vías que integran el EIC y cómo afectan a las funciones de sus componentes (36).

2.7 Vías del Eje Intestino-Cerebro:

2.7.1 Vía Neural

Sistema Nervioso Entérico:

El sistema nervioso entérico (SNE) está en el intestino y tiene un número de neuronas comparable al de la médula espinal. Este sistema, que forma parte del sistema nervioso autónomo, controla la digestión, la secreción y las defensas inmunitarias del intestino, funcionando de manera independiente, aunque regulado por el sistema nervioso autónomo. Además, envía numerosas señales al cerebro a través del nervio vago. La comunicación con el décimo par craneal se realiza a través de neuronas sensoriales que recolectan información en el intestino para enviarla al sistema nervioso central y neuronas motoras eferentes que transmiten información desde el cerebro al intestino (26).

El SNE está compuesto por dos plexos: el plexo mientérico, que se encuentra entre las capas de músculo liso del intestino, y el plexo submucoso, situado entre el músculo liso y la mucosa. Estos plexos están interconectados y detectan características del contenido intestinal, procesan la información y regulan la motilidad y la secreción (37).

Investigaciones recientes sugieren que el SNE podría influir en funciones como el estado de ánimo, la memoria y el aprendizaje, debido a su interacción con la microbiota intestinal, el

sistema inmune y el nervio vago (37). Esto también sugiere que el SNE podría estar implicado en diversas enfermedades neurológicas. Por ejemplo, cuando existe una disbiosis (cambio en la composición normal de la microbiota), este puede conllevar a cambios en la motilidad, afectar a las secreciones y producir una hipersensibilidad visceral. En esta afección se ven afectadas las células neuroendocrinas del sistema inmune, lo que modifica la liberación de neurotransmisores y se traduce en manifestaciones psiquiátricas (25).

Comunicación Neural entre el Intestino y el Cerebro

Las vías de comunicación neural dentro del eje intestino-cerebro (EIC) constituyen un sistema notable de intercambio de información que impacta varios aspectos de la fisiología y la cognición (24).

Alrededor de nuestro tubo intestinal hay una serie de receptores que, de manera continua, perciben diferentes estímulos bioquímicos, térmicos, mecánicos, etc. Estas señales son captadas por neuronas sensoriales que transmiten la información desde el intestino hasta el sistema nervioso central (38).

Tenemos cinco tipos de neuronas sensoriales que se organizan en tres vías neurológicas: el nervio vago, la vía espinal toraco-lumbar y la vía lumbosacra. Las terminaciones laminares intraganglionares (IGLEs) se encuentran en los ganglios mientéricos y detectan la distorsión mecánica, transmitiendo información a través del nervio vago. Las terminaciones mucosas, localizadas en la capa subepitelial de la mucosa, responden a mediadores de las células enteroendocrinas y a la distorsión mecánica ligera, utilizando tanto la vía vagal como las vías espinales para transmitir señales al núcleo del tracto solitario (NTS). Las terminaciones muscular-mucosas, situadas entre la muscularis mucosae y la mucosa propia, detectan la actividad muscular y la distorsión de la mucosa, enviando señales a través de las vías vagales y espinales. Las terminaciones intramusculares, ubicadas en las capas de músculo liso, detectan estímulos mecánicos y transmiten señales principalmente en la región del colon y recto. Finalmente, las terminaciones vasculares en los vasos sanguíneos son sensibles a la estimulación mecánica intensa y a mediadores químicos, utilizando las vías espinales toracolumbares y lumbosacras para transmitir información sobre la distensión y el daño hacia el sistema nervioso central (38).

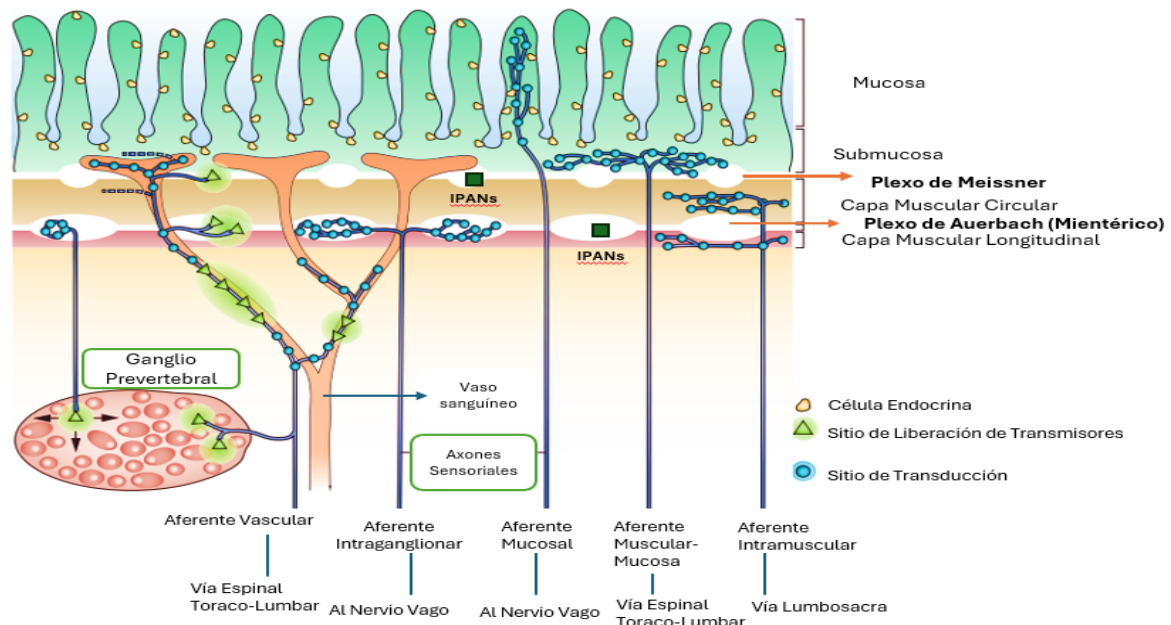


Ilustración 3: Brookes, S. Tipos de neuronas sensoriales y su ubicación [Imagen]. Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. 2013; 10; p. 290 (38).

El intestino y el cerebro se comunican principalmente mediante el nervio vago, nervios espinales, ganglios prevertebrales y la médula espinal, sin embargo, dentro del intestino existen dos tipos de nervios sensoriales: las neuronas aferentes primarias extrínsecas, que tienen sus cuerpos celulares fuera del intestino, y las neuronas aferentes primarias intrínsecas (IPANs), que tienen sus cuerpos celulares dentro de la pared intestinal, las IPANs son clave para entender la conexión entre los sistemas (39).

Las neuronas del sistema nervioso entérico (SNE) se pueden clasificar según su función en IPANs, interneuronas y motoneuronas. Las neuronas aferentes, conocidas como IPANs (del inglés "intrinsic primary afferent neurons"), tienen sus cuerpos celulares situados tanto en los ganglios del plexo mientérico como en los del plexo submucoso. Estas neuronas recopilan información sensitiva a través de las fibras nerviosas cuyos terminales están ubicados en la mucosa intestinal. Las IPANs responden a diversos estímulos, incluyendo químicos y deformaciones mecánicas de la mucosa, así como al estiramiento radial y la tensión muscular, en cambio las interneuronas actúan como intermediarias entre las neuronas sensoriales y las motoneuronas, procesando y coordinando la información recibida sobre la distensión y composición del contenido intestinal. Mientras tanto, las motoneuronas envían señales a los músculos lisos y glándulas del tracto digestivo, regulando la motilidad intestinal y la secreción de enzimas y otras sustancias necesarias para la digestión adecuada. (40).

Ciertas moléculas presentes en la luz intestinal proveniente de la microbiota activan las terminales de las IPANs a través de células enteroendocrinas mucosas. Estas células liberan transmisores que estimulan ráfagas de potenciales de acción (PA) axonales en las terminales de las IPANs (41). La neurona sensorial vagal puede comportarse como una IPANs o como interneurona, de este modo ante un estímulo, existe la activación del sistema nervioso entérico hacia la fibra vagal de la sinapsis sensorial nicotínica, esta señal es facilitada por la acción de la acetilcolina (39). Se ha demostrado que distintas especies bacterianas modulan la actividad neuronal mediante la inhibición de los receptores de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1) que se encuentran en las neuronas aferentes primarias espinales y proteínas KCa3.1 ubicadas en las neuronas intrínsecas del SNE (39).

Las bacterias neuroactivas pueden influir en la señalización aferente vagal de dos maneras principales. Primero, las bacterias beneficiosas en el intestino pueden afectar la actividad contráctil del intestino, detectada por mecanorreceptores vagales en las estructuras intramusculares e intraganglionares. Segundo, el nervio vago inerva las vellosidades mucosas y las células epiteliales, con terminaciones que responden tanto a estímulos químicos como mecánicos. Los quimiorreceptores vagales pueden ser activados por sustancias como los ácidos grasos de cadena corta, que atraviesan la barrera epitelial, o por mediadores paracrinos como la 5-HT, histamina, CCK, ATP, o péptidos liberados por células gustativas de la mucosa. Estudios en animales han demostrado que la aplicación de bacterias beneficiosas al epitelio en concentraciones específicas activa la actividad del nervio vagal, apoyando la idea del eje (41).

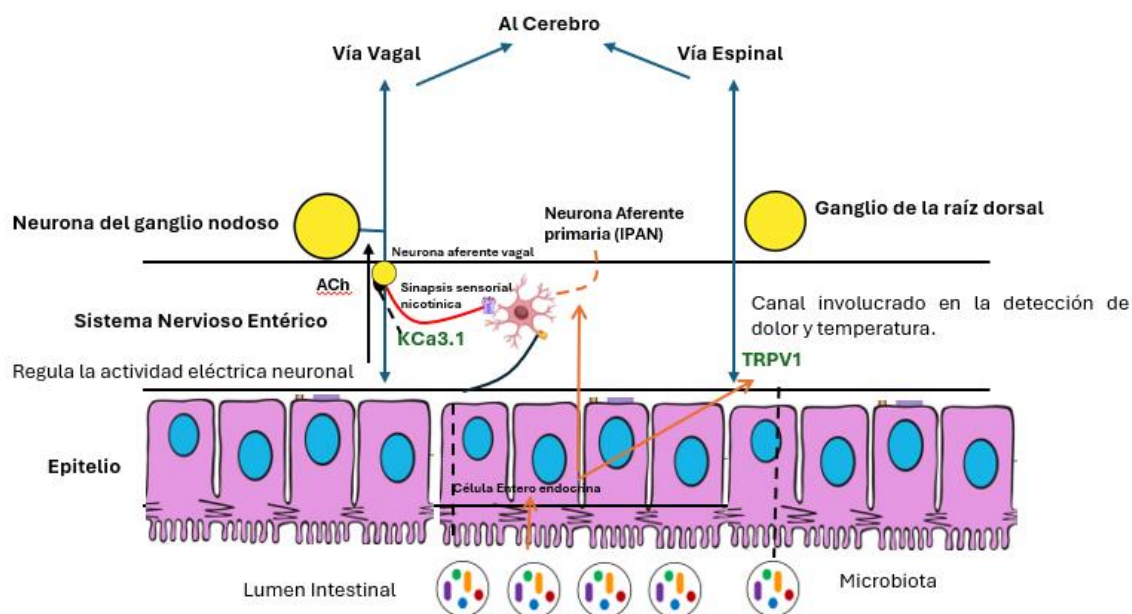


Ilustración 4. Forsythe, P. Modulación bacteriana de la actividad neuronal sensorial [Imagen]. BMC medicine. 2016; 16(58); p. 5. (39).

Sistema Parasimpático (Nervio vago)

Es importante destacar que el nervio vago cuenta con un 80% de fibras aferentes, las cuales perciben de manera continua lo que ocurre en todos nuestros órganos, no solo en el intestino (42). Esta información interoceptiva es transmitida al sistema nervioso central, donde se producen diversos reflejos. Aunque las vías eferentes del vago representan solo el 20% de las fibras, también generan respuestas que modifican la actividad en los órganos para adaptarse a las necesidades homeostáticas del momento (42).

Las fibras aferentes vagales se distribuyen únicamente en la lámina propia de las vellosidades intestinales sin inervar el epitelio ya que no cruzan la membrana basal, por lo tanto, estas aferencias vagales no detectan directamente los nutrientes luminales a menos que lleguen intactos a los espacios intercelulares laterales o por difusión de los metabolitos, pero están en estrecha proximidad anatómica a la membrana basal de las células enteroendocrinas (43). Las interacciones entre las células endocrinas intestinales y las aferencias vagales ocurren en la interfaz de la quimiodetección intestinal (42).

Existen receptores quimio y mecanosensibles en las terminaciones aferentes, siendo los receptores quimiosensibles a donde se unen hormonas intestinales y péptidos como la grelina, colecistocinina, péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y péptido YY (PYY) que

regulan la barrera intestinal (44). Los receptores de serotonina 3 y 4 (5-HT₃, 5-HT₄), y otros receptores de péptidos intestinales que se encuentran en las fibras vagales, El sistema nervioso autónomo puede activar a las células enterocromafines para liberar 5-HT en el lumen intestinal, donde puede ser absorbido por mecanismos similares al transportador de serotonina e influir en la función microbiana intestinal (9).

Recorrido parasimpático del vago

Los estímulos captados por el plexo submucoso, el plexo mientérico, o directamente captados por las fibras aferentes del nervio vago, viajan a través de las mismas, las cuales recogen información sensorial del estómago, intestino delgado y del intestino grueso hasta el colon transversal (37). Desde el intestino, estas fibras viajan hacia el plexo celíaco, situado alrededor de la arteria celíaca, cerca de la parte superior del abdomen, justo debajo del diafragma. Desde el plexo celíaco, las fibras aferentes ascienden hacia el tórax, viajando junto al esófago. En el tórax, las fibras atraviesan el plexo esofágico, una red de nervios que inerva el esófago (37). Luego, las fibras aferentes del nervio vago ascienden por el cuello, acompañadas de la arteria carótida común y la vena yugular interna. Pasan a través del foramen yugular junto con los nervios craneales IX y XI, entrando en la cavidad craneana. Finalmente, las fibras aferentes terminan en el núcleo del tracto solitario (NTS) en la médula oblongada, donde se procesa la información sensorial (37).

La información del nervio vago se transmite al tronco del encéfalo, donde las conexiones vagales intestinales realizan sinapsis principalmente con las neuronas del Núcleo del Tracto Solitario (NTS), siendo el tipo de metabolitos producidos por la microbiota los determinantes para el lugar a donde llega la información (45).

Desde el Núcleo del Tracto Solitario, la información se distribuye a varias áreas del cerebro anterior y otros núcleos del tronco encefálico, muchos de los cuales forman parte de la red autonómica central (45).

Regiones Cerebrales Influenciadas por las Señales del EIC

Dentro del cerebro, la información provenientes del Núcleo del tracto solitario hacia el cerebro anterior puede influir principalmente en:

- Los circuitos hipotalámicos para modificar la regulación térmica, las respuestas ante el estrés y el apetito (46).
- La amígdala y el hipocampo pertenecientes al sistema límbico para modular en el estado anímico de la persona y la integración de la memoria (47).
- La corteza prefrontal al contribuir en la función cognitiva y la conducta (48).

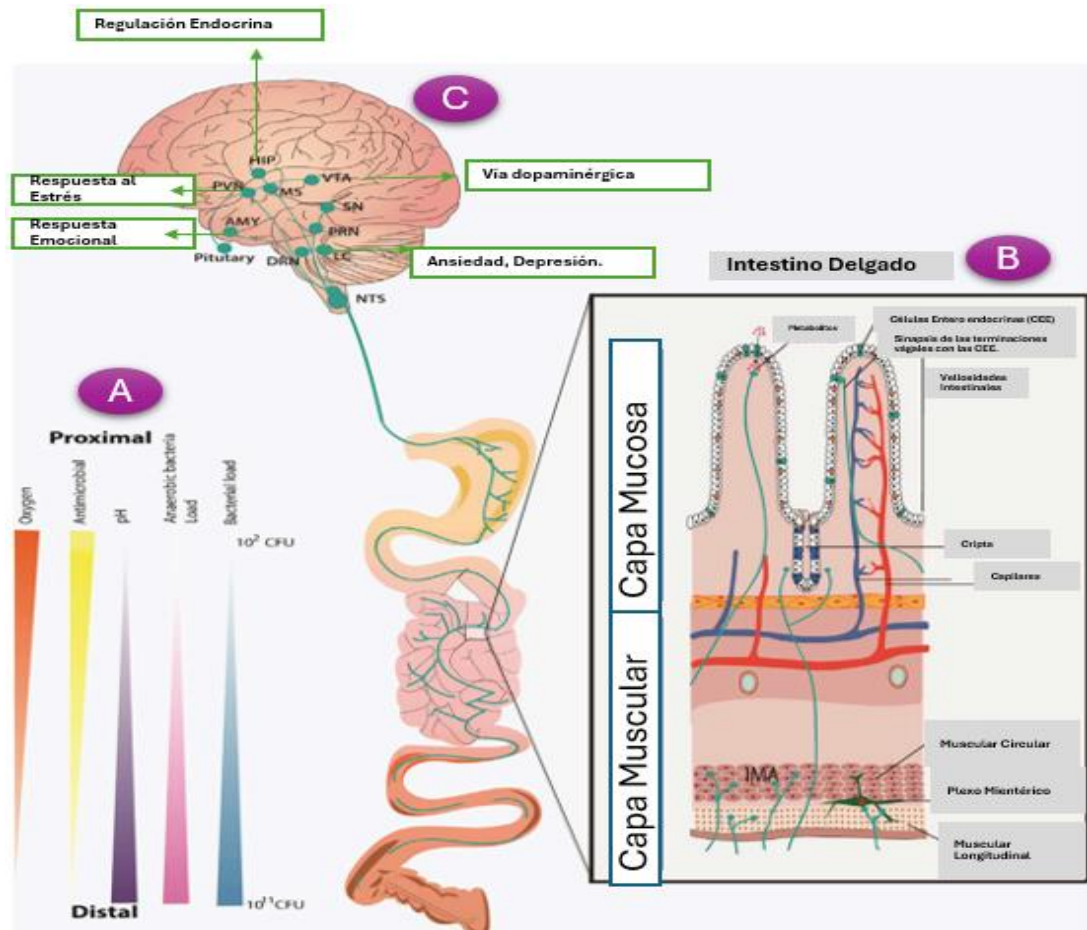


Ilustración 5. Fülling, C. Comunicación desde las capas del intestino a los centros cerebrales. [Imagen]. Neuron. 2019; 101(1); p. 1000 (45).

Sistema Simpático

Plexo celiaco o plexo solar

Es un conjunto de ganglios localizados sobre la pared anterolateral de la aorta abdominal, cerca del origen del tronco celiaco y la arteria mesentérica superior a nivel de T12 a L1, se encuentra anterior a los pilares diafragmáticos y posterior al estómago. Está formado por fibras nerviosas eferentes simpáticas preganglionares y aferentes sensoriales viscerales que

se originan en los cuernos anterolaterales de la medula espinal, las cuales reciben información desde el intestino delgado hasta el colon transverso (49) (50).

El plexo celiaco se compone de las siguientes partes:

- Ganglios celíacos: derecho e izquierdo, contienen fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas, y funcionan como estaciones de retransmisión primarias para señales bidireccionales para órganos viscerales.
- Ganglio mesentérico superior: está cerca de la arteria mesentérica superior inerva la región del intestino medio.
- Ganglio mesentérico inferior: está cerca de la arteria mesentérica inferior, inerva el intestino posterior (50).

Por lo general en la mayoría de las personas existen estos cuatro ganglios los cuales se unen mediante neuronas posganglionales a los axones del nervio esplácnico mayor que recibe fibras preganglionares de la cadena ganglionar paravertebral o tronco simpático de T5 a T9, que se ubica de forma paralela y anterolateral a la médula espinal (37). Este tronco simpático se une a través de ramos comunicantes a los nervios espinales para transportar la información, los nervios espinales se unen a axones preganglionares de neuronas simpáticas de la medula espinal situados en el asta lateral de la sustancia gris medular (51).

El plexo celiaco se complementa con fibras parasimpáticas del nervio vago, que en conjunto modula la motilidad, la secreción de enzimas digestivas y la irrigación de varias partes del intestino, dicha información llega al tálamo y a la corteza cerebral (50).

Las neuronas simpáticas preganglionares liberan principalmente la acetilcolina, mientras que en las neuronas simpáticas posganglionares se libera la noradrenalina (51).

2.7.2 Vía Endocrino Metabólica.

Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal:

El eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) es el principal sistema del cuerpo para manejar el estrés, coordinando cómo respondemos a diferentes situaciones estresantes. Es parte del sistema límbico, una región crucial del cerebro que influye en la memoria y en las respuestas emocionales (52).

En el núcleo paraventricular del hipotálamo, se libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH) cuando hay estrés debido a estímulos de citocinas proinflamatorias en el cuerpo. Esto provoca la secreción de la hormona adenocorticotrópica en la adenohipófisis, que a su vez estimula la liberación de glucocorticoides en la corteza de la glándula suprarrenal (53). Luego, los niveles altos de glucocorticoides activan un mecanismo de retroalimentación negativa mediante la vía del GABA en el núcleo paraventricular para reducir los niveles de CRH y estabilizar así los niveles de cortisol (2).

De esta manera, las vías de comunicación neuronal y hormonal se integran para permitir que el cerebro regule las actividades de diversas células funcionales del intestino, como las células inmunitarias, las células epiteliales, las neuronas del sistema nervioso entérico, las células del músculo liso, las células intersticiales de Cajal, y células enterocromafines. Además, estas mismas células están influenciadas por la microbiota intestinal, cuyo papel en la comunicación bidireccional (52).

Las acciones de la microbiota también afectan este eje, regulando la liberación de cortisol. En ratones libres de gérmenes se han observado respuestas exageradas de citocinas inflamatorias ante estrés. Existen estudios que demuestran que niveles altos de *Lactobacillus rhamnosus* se correlacionan con menores niveles de corticosterona, mejor control del estrés, menor depresión y menos liberación de citocinas inflamatorias (43).

Ácidos Grasos de Cadena Corta

Las bacterias en el intestino generan AGCC que pueden influir en la motilidad, la secreción y la comunicación entre el intestino y el cerebro. Logran esto actuando a través de receptores de ácidos grasos libres en diversas células, como las epiteliales, enteroendocrinas, inmunes y neuronas tanto intrínsecas como extrínsecas. (9).

Los microorganismos intestinales producen varios metabolitos, incluidos los SCFA como el butirato, propionato y acetato, que son esenciales para la señalización entre el intestino y el cerebro. Las bacterias del filo Bacteroidetes generan una gran cantidad de propionato, mientras que las del filo Firmicutes secretan altos niveles de butirato. Estas moléculas pueden atravesar la barrera hematoencefálica y participar en la producción de péptidos que provocan el cese de la ingesta, así como regular los niveles de GABA, glutamato y glutamina (25) (26).

Al atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) a través de transportadores monocarboxilatos ubicados en las células endoteliales, estos metabolitos influyen en la integridad de la BHE al modular la expresión de proteínas de uniones estrechas (43). La presencia de estos metabolitos en el cerebro y su influencia en la función cerebral resaltan la importancia de la microbiota en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento (25).

A nivel intestinal, los metabolitos generados por las bacterias interactúan con los receptores en las células enteroendocrinas y enterocromafines, estimulando la secreción de serotonina (5-HT). Neurohormonas como la serotonina, las catecolaminas y la dopamina se liberan desde las células neuroendocrinas del intestino y afectan el comportamiento tanto directa como indirectamente (43).

- **Serotonina:** Aproximadamente el 90% de la serotonina se produce en el intestino y es regulada por la microbiota. Aunque la microbiota no produce serotonina directamente, influye en los precursores serotoninérgicos y en el transportador de 5-HT, modulando así la serotonina en el cerebro. El triptófano, un precursor de la 5-HT, es metabolizado por enzimas de la microbiota y puede cruzar la barrera hematoencefálica para participar en la síntesis de serotonina en el cerebro. Esto resalta la importancia de la microbiota en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento (25).

La serotonina, en particular, es sintetizada a partir del triptófano, un aminoácido esencial cuyo metabolismo puede ser modulado por la microbiota intestinal. La presencia de estos metabolitos en el cerebro y su influencia en la función cerebral destaca la importancia de la microbiota en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento (43).

2.7.3 Vía Inmunitaria

La microbiota intestinal modula el equilibrio, así como la respuesta inmune local hacia un fenotipo pro- o antiinflamatorio a través de la comunicación con las células inmunes locales, como los macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (29). Las células inmunes identifican patógenos en el lumen intestinal mediante los receptores tipo toll (54) (9). Tanto las neuronas entéricas como la glía expresan los receptores tipo toll 2 y 4 (9). Las bacterias de

la microbiota intestinal producen metabolitos como el acetato, butirato y propionato, que son ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que activan la permeabilidad intestinal y las células del componente inmunitario innato, incluidos monocitos y macrófagos, microglía y astrocitos en el cerebro, células dendríticas y linfoides en el intestino, las mismas que liberan factores proinflamatorios, como IL-1 α , IL-1 β , TNF- α e. El butirato es antiinflamatorio debido a la liberación de interleucina-10 en los linfocitos T reguladores; por lo tanto, la disminución de los butiratos ha sido paralela al aumento en los estados de tipo depresión (44).

En condiciones de disbiosis, las bacterias dañinas estimulan la producción de citoquinas inflamatorias como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, interferón (IFN) y factor de necrosis tumoral (TNF), lo que lleva a un estado inflamatorio sostenido y a la alteración de la barrera intestinal a través de la expresión reducida de proteínas de unión estrecha (55). Por lo que, se produce una traslocación bacteriana la cual acarrea un estado inflamatorio (25).

Los macrófagos de fenotipo M1 activados en estados de inflamación secretan citoquinas proinflamatorias en mayor cantidad llevando a una sobreexpresión de las mismas a niveles séricos que cruzan la barrera hematoencefálica desencadenando un estado de neuroinflamación (44). Se han descrito cinco mecanismos para explicar la entrada de las citoquinas a través de la barrera hematoencefálica:

- Paso de citoquinas a través del plexo coroideo
- Transporte activo por el endotelio cerebral
- Señales de segundo mensajero del revestimiento endotelial de la barrera hematoencefálica
- Trasmisión de señales a los núcleos en el cerebro por medio de la modulación de citoquinas proinflamatorias
- Activación de monocitos a nivel cerebral
- Mecanismos de citoquinas periféricas en la señalización del SNC (44).

Conociendo ya el mecanismo de todas las vías que integran el eje microbiota – intestino – cerebro se puede resumir las interacciones de la siguiente forma:

La microbiota intestinal influye en la producción de neurotransmisores, incluyendo serotonina y factor neurotrófico cerebral (BDNF), que a su vez también regula la

homeostasis de la barrera intestinal manteniendo uniones estrechas, la respuesta inmune a nivel intestinal y la motilidad (52). A través de señales emitidas por la microbiota intestinal, la producción de moco, la peristalsis, la permeabilidad del intestino y la función inmunitaria se controlan por el cerebro mediante una respuesta mediada por vías eferentes.

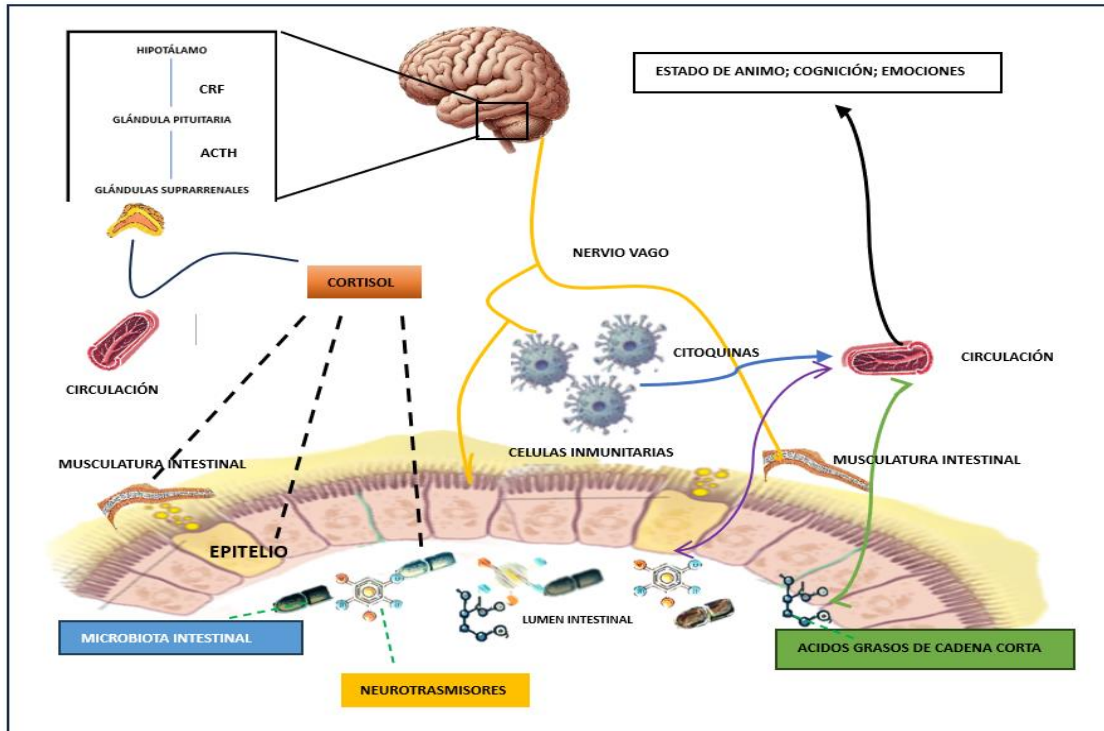


Ilustración 6. Gómez, M. Vías del Eje microbiota – intestino – cerebro. [imagen]. Revista de neurología. 2019; 68(3): p. 116. (25).

CAPÍTULO III.

METODOLOGIA.

El presente estudio es una revisión bibliográfica con un enfoque cualitativo. Para alcanzar el objetivo planteado, se hará énfasis en los métodos deductivo e inductivo, los cuales se basan en la búsqueda, selección, análisis y comparación de artículos relacionados con el eje microbiota-intestino-cerebro y su implicación en la depresión.

3.1 Tipo de Investigación

Investigación documental: Esta investigación se define como documental porque se basa en la búsqueda y análisis de artículos académicos y guías clínicas, siguiendo los criterios establecidos en la metodología. Se enfocará en revisar estudios previos y literatura relevante sobre la conexión entre el eje microbiota-intestino-cerebro y la depresión.

Investigación descriptiva: Esta investigación es descriptiva porque busca recolectar y analizar información sobre las características y mecanismos del eje microbiota-intestino-cerebro en el contexto de la depresión. Se utilizarán criterios específicos para organizar, agrupar y sistematizar la información obtenida, lo que permitirá comprender cómo la microbiota intestinal puede influir en el desarrollo y tratamiento de la depresión.

3.2 Diseño de Investigación

El diseño utilizado en la investigación corresponde al tipo no experimental ya que se adapta perfectamente a una revisión exhaustiva de literatura tanto documental como descriptiva. Este enfoque metodológico se basa en un proceso riguroso que incluye investigar fuentes que cumplan con los criterios de inclusión, seleccionar adecuadamente los estudios y evaluar críticamente su calidad metodológica y relevancia para el tema en cuestión.

Para ello, se establecen criterios claros y específicos para incluir los documentos en el análisis. Se implementan algoritmos que facilitan la obtención y el examen de datos, permitiendo una síntesis coherente y comprensible de los hallazgos obtenidos de manera uniforme en todos los estudios revisados. Esto garantiza un enfoque adecuado que ayuda a recopilar evidencia científica de manera transparente y precisa.

3.3 Técnicas de recolección de Datos

Para realizar esta revisión, se llevó a cabo un análisis sistemático de investigaciones primarias siguiendo la metodología PRISMA. Se consideraron criterios de inclusión específicos, diversas fuentes de información y estrategias de búsqueda detalladas.

Se consultaron estudios experimentales en animales, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis obtenidos de bases de datos como Pubmed, Google Académico, Elsevier, Reciamuc, Scielo y Scopus. Estas fuentes se seleccionaron por su accesibilidad institucional y su reconocimiento por altos estándares de calidad.

3.4 Criterios de selección

Criterios de Inclusión

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- a) Periodo de Publicación: Documentos publicados en los últimos 5 años, es decir, entre enero de 2019 y mayo de 2024.
- b) Relevancia del Tema: Estudios que aborden la interacción entre la microbiota intestinal y la depresión.
- c) Tipo de Publicación: Artículos originales, experimentales, ensayos clínicos controlados, ensayo controlados aleatorios, meta-análisis y revisiones sistemáticas.
- d) Idioma: Artículos publicados en inglés o español.
- e) Calidad de Publicación: Estudios publicados en revistas revisadas por pares.

Criterios de Exclusión

El criterio de exclusión de la revisión fue:

- a) Periodo de Publicación: Documentos publicados hace más de 5 años.
- b) Fuente No Confiable: Publicaciones de fuentes no confiables o fuera del ámbito científico.
- c) Diseño Inadecuado: Estudios duplicados, sin resultados relevantes, no científicos o que no aborden directamente la temática principal.
- d) Falta de Acceso: Artículos que no estén disponibles en texto completo.

3.5 Población de estudio y tamaño de muestra

La población de estudio se compone de investigaciones científicas publicadas entre el año 2019 y 2024, que incluyeron artículos originales, experimentales, ensayos clínicos controlados, ensayos controlados aleatorios, meta-análisis y revisiones sistemáticas.

Se consideraron un total de 110 artículos iniciales que abordaban la interacción entre la microbiota intestinal y la depresión. Tras una rigurosa evaluación basada en criterios de relevancia, calidad metodológica se seleccionó finalmente 25 artículos los mismos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión definidos.

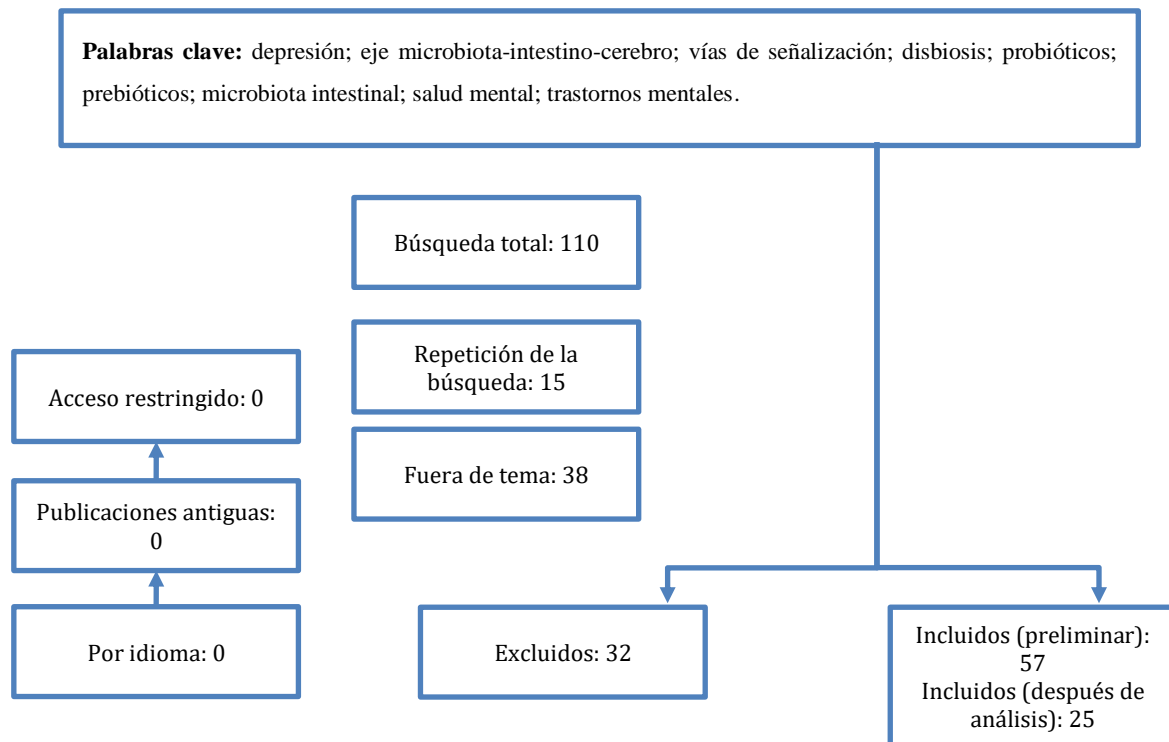
3.6 Métodos de análisis, y procesamiento de datos

Se realizó una búsqueda en PubMed utilizando distintas combinaciones de las siguientes palabras en inglés: depression; gut-brain-microbiota axis; molecular mechanisms; signaling pathways; dysbiosis; probiotics; prebiotics; gut microbiota; management of depression, las cuales fueron obtenidas tanto en el título como en el resumen. La búsqueda se estructuró de la siguiente manera: (depression OR "mental health" OR "mental disorders") AND ("gut-brain axis" OR "signal transduction" OR dysbiosis OR probiotics OR prebiotics OR "gut microbiota"). Esto dio como resultado 110 artículos de acceso gratuito. Se seleccionaron 57 artículos relevantes al tema de investigación tras revisarlos a texto completo. Finalmente, se eligieron 25 artículos, y se explica el método por medio del diagrama adjunto.

Esta investigación está sujeta al sesgo de selección debido a que se incluyen únicamente artículos de acceso gratuito, lo que puede excluir estudios relevantes que requieran método de pago.

Figura 1.

Diagrama de flujo Prisma del procedimiento desarrollado



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Discusión.

Mecanismos moleculares y las vías de señalización mediante los cuales la microbiota en el intestino influyen en el estado de ánimo y el desarrollo de la depresión.

La microbiota puede influir en el sistema nervioso central contribuyendo en el desarrollo de la depresión a través de vías de señalización y vías moleculares, se puede respaldar esta evidencia por estudios realizados por Tao et al. (56) y Varesi et al. (57) los investigadores mencionan que una alteración en la flora microbiana puede desencadenar mecanismos inflamatorios que afectan la función neuronal normal, de tal modo que facilita el paso de citocinas que promueven inflamación a través de la barrera hematoencefálica, esto por alteraciones en la barrera intestinal (56) (57).

Akram et al. (58) menciona que la microbiota puede impactar directamente la síntesis de neurotransmisores cruciales, por ejemplo, en la síntesis de la enzima triptófano hidroxilasa la misma que es vital en la conversión de triptófano en serotonina, la misma que se asocia a menudo con la regulación del estado de ánimo, y los desequilibrios en los niveles de serotonina están vinculados con la depresión. Aunque la serotonina en sí misma puede no prevenir la depresión, mantener niveles adecuados de este neurotransmisor puede ayudar a estabilizar el estado de ánimo y reducir el riesgo de desarrollar trastornos depresivos (58).

Así mismo se menciona la importancia de AGCC como el butirato, derivados del metabolismo de las bacterias, ya que son participes en la modulación de la inflamación y fortaleciendo la barrera hematoencefálica (58). Por otro lado, Radfort et al. (59), evidencia que la producción de butirato por parte de la microbiota induce la formación de células T reguladoras que, junto con las células dendríticas reducen la actividad proinflamatoria en el intestino, reafirmando así la importancia de los AGCC.

Otras investigaciones como la de Ortega et al. (60) menciona la importancia de los ácidos grasos de cadena corta, específicamente del ácido isovalérico, el cual está en relación con la elevación de hormonas producidas por las glándulas suprarrenales como el cortisol. Además, se ha evidenciado en personas con depresión la alteración de la vía del triptófano para la síntesis de serotonina, existiendo un incremento en la vía de quinurenina alterada en pacientes con trastorno depresivo mayor, con una regulación positiva de la enzima

indolamina 2,3-dioxigenasa y componentes neurotóxicos como la 3-hidroxiquinurenina y el ácido quinolínico, junto con una reducción de miembros neuro protectores como la quinurenina y el ácido quinurénico. Además, debido a las alteraciones de la barrera intestinal, se presenta un déficit de síntesis de algunas vitaminas, en especial de vitamina D y del complejo B (60).

Deng et al. (7) hace alusión a estudios realizados a ratones, los mismos que fueron sometidos a estrés crónico por restricción, estos presentaban conductas similares a los observados en trastornos depresivos en personas, se observó niveles más bajos de serotonina con relación al triptófano y niveles más altos de quinurenina en comparación con el triptófano. Esto se comparó con pacientes con trastornos depresivos los cuales a comparación de la población sana tenían el 50% menos de niveles séricos de serotonina. Se establece que, en estados de disbiosis, el triptófano se metaboliza en quinurenina por medio de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa producida por algias bacterias, dependiendo de la enzima que participe en el metabolismo de la quinurenina esta puede transformarse en ácido quinurénico que tiene función neuroprotectora o en 3-hidroxiquinurenina y ácido quinolínico que ejercen neuroinflamación lo que participaría en el estado depresivo de los pacientes.

Las investigaciones también apuntan a la vía de señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el elemento de respuesta al AMPc (CREB que son claves para la resiliencia neuronal y la neuro plasticidad, importantes para patologías psicológicas. Matin et al. (61) menciona que alteraciones en la microbiota pueden llevar a la reducción de BDNF, que a su vez minimiza la función de CREB.

El BDNF es crucial para la supervivencia de las neuronas existentes y favorece el crecimiento y la diferenciación de nuevas neuronas y sinapsis. La reducción en los niveles de BDNF, causada por un desequilibrio en la microbiota, puede llevar a una disminución en la neuro plasticidad y agravar o incluso desencadenar síntomas depresivos. CREB, activado por señales de BDNF, es un factor de transcripción que regula la expresión de genes esenciales para la función neuronal y la plasticidad sináptica. Una menor actividad de CREB, debido a bajos niveles de BDNF, puede reducir la expresión de estos genes, afectando la capacidad del cerebro para adaptarse a nuevas experiencias o recuperarse de situaciones estresantes, es así como la reducción en la señalización de BDNF-CREB ha sido asociada con el desarrollo de comportamientos depresivos (61).

Radfort et al. (59) explica en particular, la vía neural, que se caracteriza por una intensa comunicación a través del nervio vago, que está compuesto por un 80% de fibras aferentes y un 20% de fibras eferentes. Este nervio transmite señales influenciadas por metabolitos microbianos, desempeñando un papel crucial en el tratamiento y la respuesta a la depresión. Investigaciones previas en pacientes que han pasado por vagotomías y en ratones vagotomizados muestran alteraciones significativas en la fatiga y los niveles de GABA. Además, investigaciones que usaron la estimulación del vago han sido relacionados con tratamiento para la depresión, destacando la importancia de este nervio en la modulación del estado de ánimo (59).

Varesi et al. (57) aborda cómo la microbiota intestinal puede influir en el sistema inmunológico, exacerbando o mitigando la inflamación sistémica, lo que tiene impactos directos sobre el sistema nervioso central (SNC). Así mismo menciona que la producción alterada de citocinas proinflamatorias por una microbiota desequilibrada puede activar la cascada inflamatoria en el cerebro, y esta activación se ha vinculado con la patogénesis de la depresión. Por ello, la modulación de esta respuesta inflamatoria a través del equilibrio de la microbiota intestinal representa un mecanismo clave mediante el cual la microbiota puede influir en el estado de ánimo (57).

Finalmente, Varesi et al (57) mencionan cómo las interacciones entre la microbiota intestinal y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), el principal sistema de respuesta al estrés del cuerpo, pueden influir en la respuesta emocional y el comportamiento. La activación crónica del eje HPA, influenciada por señales de la microbiota, puede desempeñar un papel importante en la aparición de síntomas depresivos al alterar la homeostasis neuroendocrina (57).

Anand et al. (62) hacen énfasis en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal ya que en situaciones de estrés sobre estimula la liberación de cortisol, el cual incrementa la liberación de citocinas que aumentan la permeabilidad intestinal y, a su vez, desencadena una traslocación bacteriana y un mayor paso de lipopolisacáridos a la circulación sistémica. Esto induce inflamación sistémica y neuroinflamación al romper la barrera hematoencefálica y alterar los receptores en la región cortical, frontal e hipocampo. Las citocinas alteran la función normal de la microglía y la posterior expresión de neurotransmisores (62).

Akram et al. (58) indican que se ha descubierto que las anomalías del eje HPA, así como la hiperactividad del eje HPA, pueden ser posibles contribuyentes biológicos al desarrollo de la ansiedad y la depresión (es decir, sustancias químicas que entregan respuestas hormonales en el cerebro). Existe una conexión entre la depresión y el eje HPA porque los episodios de depresión están asociados con una desregulación de este eje, y la resolución de los episodios depresivos está conectada con la normalización de este eje. Tanto en las primeras etapas del desarrollo, cuando se está programando el eje HPA, como a lo largo de la vida, el microbiota en el intestino juega un papel significativo (58).

Variaciones en la composición de la microbiota intestinal entre individuos con depresión y aquellos sin trastornos del estado de ánimo.

Tao et al. (56) hace alusión a un estudio que compara la composición de la microbiota intestinal entre individuos con depresión y aquellos sanos, observándose un incremento en la población de bacterias del filo Bacteroidetes en pacientes con depresión, las cuales producen lipopolisacáridos, que incrementan el estado inflamatorio sistémico, sobre estimulan el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, alterando la función cerebral. Por el contrario, la disminución de la población de Firmicutes que incluyen las especies de *Faecalibacterium* y *Lachnospiraceae*, que producen butirato, el cual es un ácido graso de cadena corta que fortalece las uniones entre células entéricas y disminuye los estados de inflamación (56). Se evidencia disminución de bacterias pertenecientes a *Ruminococcaceae* que de igual forma producen ácidos grasos de cadena corta con efectos antiinflamatorios. Estos cambios en la producción de SCFAs y la consecuente inflamación pueden alterar directamente la función de neurotransmisores clave y la señalización neuronal, jugando un papel crucial en la manifestación de la depresión (56).

En el artículo de Matin et al. (61) se menciona sobre un estudio de las muestras fecales de pacientes deprimidos para evaluar las alteraciones en la microbiota intestinal, presentando una disminución de las bacterias de los géneros *Coprococcus* y *Faecalibacterium* con respecto a pacientes sin alteraciones del estado del ánimo.

Según los resultados de la investigación de Sabit et al. (63) al analizar varios estudios que evaluaban la variación de la microbiota intestinal en pacientes con trastorno depresivo mayor activo, en pacientes con trastorno depresivo mayor en remisión y en sujetos sanos, demostrándose que también existía una reducción de las poblaciones de *Bifidobacterium* y

Lactobacillus y un aumento de las poblaciones de Proteobacteria, Faecalibacterium (en especial la Faecalibacterium prausnitzii) Bacteroidetes, y Actinobacteria a comparación de los pacientes sanos, lo cual estaría involucrado con la fisiopatología de los trastornos depresivos. Adicionalmente, determinó que existen especies de Clostridium, como Clostridium tetani, Clostridium botulinum y Clostridium perfringens también pueden exacerbar la alteración del estado del ánimo (63).

Varesi et al. (57) mencionan que existe una disbiosis en pacientes deprimidos caracterizada por un sobrecrecimiento de bacterias que producen metabolitos proinflamatorios a expensas de especies que producen componentes antiinflamatorios. En este caso las bacterias con características inflamatorias son las poblaciones de Bacteroidetes y Proteobacteria que incluyen géneros bacterianos como Coprococcus, Eggerthella, Subdoligranulum, Hungatella, Sellimonas, Sutterella y Eubacterium que predominan en pacientes con trastorno depresivo mayor, concomitantes con una disminución del filo Firmicutes que incluye Ruminococcaceae, Prevotellaceae y Akkermansiaceae.

De igual forma, en el estudio realizado por Radford et al. (59), en pacientes deprimidos a comparación de una población sana, se observaron que las bacterias productoras de butirato estaban en menor concentración que en los sujetos sanos. Las poblaciones que aumentaron en número pertenecían al género Alistipes spp, Bacteroides spp, relacionados con niveles reducidos de aminoácidos fecales (leucina y prolina) y niveles aumentados de lípidos (ácido 2-indolcarboxílico y ácido itacónico).

Anand et al. (62) refiere que de igual forma en pacientes con depresión se han evidenciado una mayor cantidad de Blautia Klebsiella, Anaerostipes, Clostridium, Parasutterella, Parabacteroides, Phascolarctobacterium, Lachnospiraceae incertae sedis y Streptococcus y una menor cantidad de Faecalibacterium, Bifidobacterium, Ruminococcus y Escherichia/Shigella respecto a pacientes sin alteraciones del estado del ánimo

Chen et al. (2021) establece que varios géneros de bacterias como Akkermansia , Coprococcus , Paraprevotella , Phascolarctobacterium , Prevotella , Oscillospira y Turicibacter se relacionaron con la producción de citocinas proinflamatorias como es el caso de IL-6 , Anaerostipes , Enterococcus , Lactobacillus , Gemmiger y Oscillospira con niveles elevados de TNF-alfa en un ensayo abierto realizado a 11 pacientes con trastorno depresivo

mayor demostrando una relación estrecha entre el aumento de bacterias que estimulan a los procesos inflamatorios y la depresión.

En el estudio desarrollado por Ortega et al. (60) se evidencio en muestras de heces fecales que las especies de *Faecalibacterium* y *Coprococcus* spp están reducidos en pacientes deprimidos a comparación de los sanos los cuales son principales productores de butirato que como se mencionó anteriormente posee funciones antiinflamatorias, lo cual desencadena que no haya una adecuada regulación de las sustancias proinflamatorias generadas por las bacterias del género *Allobaculum* (60).

También cabe mencionar que en el estudio realizado por Deng et al. (7) en los ratones sometidos a estrés crónico por restricción, al evaluar las muestras de heces fecales frente a la población de ratones de control aparecía un aumento de los géneros *Akkermansia* y *Anaerofustis* y una reducción notable de *Parabacteroides*, *Lachnospiraceae*, y *Ruminococcus*, lo cual aumentaba la producción de 3-hidroxiquinurena y ácido quinolínico que ejercían efectos neurotóxicos.

Uso de prebióticos y probióticos en la microbiota intestinal como terapéutico para el manejo de la depresión.

Los probióticos son microorganismos vivos que constituyen generalmente alimentos que se consumen diariamente, como el yogurt. Los probióticos pueden afectar positivamente el equilibrio de la microbiota intestinal fortaleciendo así el eje intestino – cerebro. Esto proporcionaría una posible línea terapéutica para tratar trastornos cerebrales como la ansiedad y la depresión.

Matin et al. (61) hace alusión a investigaciones experimentales realizadas en el 2007, en donde se confirmaron que los probióticos producidos con *Bifidobacterium* spp, *Bacillus licheniformis*, *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus* conducen a la supresión de la hiperactividad del eje HPA inducida por el estrés y alivian el comportamiento similar a la depresión. En otro estudio del 2010 se demostró que la administración de *Bifidobacterium infantis* tiene varios efectos comparables a los de citalopram y otros antidepresivos, en cambio en estudios en animales, la suplementación con *Lactobacillus plantarum* IS-10506 mejoró la expresión del nivel de BDNF en el cerebro y el intestino (61).

En el artículo de Tao et al. (56) mencionan el uso de probióticos en pacientes con depresión puede llevar a una mejora clínica notable. Esto se debe a que sus funciones incluyen regular

la función inmunitaria, tanto en el intestino como en todo el cuerpo, ayudar a la absorción de nutrientes y mejorar la salud intestinal. Por ejemplo, se ha demostrado en estudio con ratones que el *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) puede modificar la expresión de receptores GABA en el cerebro y afectar el comportamiento emocional a través del nervio vago, aumentando los niveles de GABA en el sistema nervioso central y activando su señalización (56).

Akram et al (58) enmarcan sobre una investigación previa en donde se analiza las posibles propiedades antidepresivas de los prebióticos y probióticos y su impacto en la modulación del metabolismo de la serotonina (5-HT). Los resultados sugirieron que tanto los prebióticos como los probióticos exhiben efectos antidepresivos y ejercen una influencia notable en la regulación del metabolismo de la 5-HT, con un énfasis particular en el papel de *L. rhamnosus* (58).

Otro hallazgo importante de Tao et al. (56) es el impacto de los probióticos *Lactobacillus reuteri* (NK33) y *Bifidobacterium adolescentis* (NK98). Estos probióticos han mostrado ser eficaces para reducir los niveles de lipopolisacáridos (LPS) en el cuerpo y aliviar los síntomas depresivos en modelos de ratones (56). La reducción de LPS, una toxina de bacterias gramnegativas ayuda a mantener la integridad de la barrera intestinal y disminuye la neuroinflamación, un factor clave en la depresión (56).

Un estudio experimental mencionado por Deng et al. (7) explica que la administración de probióticos que contienen *Parabacteroides distasonis* en ratones demostró una mayor concentración de serotonina respecto al triptófano en el hipocampo, una reducción de la activación de la vía de la quinurenina y así una mejora en los comportamientos anómalos de los ratones sometidos a estrés crónico.

Prebióticos

La investigación también señala que los prebióticos pueden ser beneficiosos para la salud mental, los prebióticos son sustancias que ayudan a estimular el crecimiento de bacterias buenas en nuestro cuerpo (61). Por ejemplo, el fucoidan, un prebiótico, fomenta el crecimiento de bacterias beneficiosas y reduce las patógenas en el intestino (56). El fucoidan aumenta la presencia de bacterias **como** *Ruminococcaceae* y *Lactobacillus*, mejorando la salud intestinal y potencialmente aliviando los síntomas de la depresión. Esto se debe a que

los prebióticos pueden alterar significativamente la estructura y los metabolitos de la microbiota, produciendo ácidos grasos de cadena corta que benefician al cuerpo (56).

Otros prebióticos muy estudiados son los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS). Estos prebióticos tienen propiedades antidepresivas y se han utilizado para tratar la depresión. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración regular de FOS y GOS mejora los síntomas depresivos en ratones estresados. Esto se debe, en parte, a que ayudan a equilibrar la microbiota intestinal, reducen la producción de citoquinas inflamatorias y aumentan los niveles de acetato y propionato (61).

Sin embargo, en estudios clínicos Radford et al. (59) menciona un estudio que trató sobre la administración de prebióticos GOS por 3 semanas tanto en pacientes sanos y en pacientes con trastorno depresivo mayor en donde se evidenció en los pacientes sanos, una disminución de los niveles de cortisol, desencadenando un efecto ansiolítico, mientras que, en los pacientes con sintomatología depresiva grave, no tuvo ningún efecto relevante. Otro estudio en base al uso de un multiespecie en pacientes con niveles leves y moderados de depresión se evidenció una mejoría en la sintomatología al cabo de 4 semanas de su uso (59). El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina concomitante con probióticos durante 8 semanas tuvo una reducción de la relación quinurenina/triptófano en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor (43).

Es importante mencionar que, aunque hay muchos estudios en este campo, la mayoría son preclínicos y los estudios clínicos son pocos. Las investigaciones iniciales en poblaciones psiquiátricas sugieren que existe disbiosis en algunas condiciones; sin embargo, estos estudios suelen ser limitados y pueden verse afectados por diversas variables. Por ahora, no hay estudios sólidos en poblaciones clínicas, aunque sí existen algunos realizados en voluntarios sanos (64).

CAPÍTULO V

5.1 Conclusiones

- Se evidencia que la información recopilada demuestra claramente la interrelación entre la microbiota intestinal y el proceso de la depresión a través de diversas vías moleculares y de señalización. El cambio en la microbiota es capaz de inducir procesos inflamatorios que influyen en la función neuronal mediante el transporte facilitado de citoquinas proinflamatorias al cerebro, lo que también está relacionado con la patogénesis de la depresión. Además, la microbiota regula la síntesis de neurotransmisores vitales, incluida la serotonina, así como la producción de ácidos grasos de cadena corta, que desempeñan un papel vital tanto en la regulación de la inflamación como en el mantenimiento de la barrera hematoencefálica. Se ha demostrado que el estrés crónico en los animales conduce a niveles bajos de serotonina y a un exceso de metabolitos neurotóxicos producidos por la vía de la quinurenina, lo cual se conoce que ocurre en la depresión. La disbiosis intestinal puede llevar a una disminución del BDNF, lo cual es perjudicial para la neuroplasticidad y contribuye a los síntomas de la depresión. El nervio vago, a través del cual se transmiten señales producidas por los metabolitos microbianos, también desempeña un papel clave en la determinación de la respuesta a la depresión, como se ha demostrado en ensayos que utilizan estimulación del nervio vago. La microbiota intestinal también tiene la capacidad de modular el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) para aumentar o inhibir la inflamación sistémica, y se postula que desempeña un papel.
- En conclusión, los estudios revisados muestran que la composición de la microbiota intestinal varía notablemente entre personas sanas y aquellas con depresión. En los pacientes con depresión, se observa un aumento de bacterias del filo Bacteroidetes y Proteobacteria, las cuales producen metabolitos proinflamatorios que pueden contribuir a un estado inflamatorio sistémico y afectar la función cerebral. Entre estas bacterias se encuentran géneros como Alistipes, Bacteroides, Coprococcus, Eggerthella, Subdoligranulum, Hungatella, Sellimonas, Sutterella, Eubacterium, Clostridium y Akkermansia. Por otro lado, en las personas sanas se encuentra una mayor abundancia de bacterias del filo Firmicutes, incluyendo Faecalibacterium, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae y Bifidobacterium, que producen ácidos grasos

de cadena corta con efectos antiinflamatorios, como el butirato. La disminución de estas bacterias productoras de butirato en los pacientes con depresión se relaciona con una menor capacidad de regulación de la inflamación, lo que puede afectar negativamente la función de los neurotransmisores y la señalización neuronal, contribuyendo así a la aparición y desarrollo de la depresión.

- Se concluye que las investigaciones recientes muestran que los probióticos y prebióticos podrían jugar un papel importante en el tratamiento de trastornos mentales como la depresión, a través de la conexión entre el intestino y el cerebro. Experimentos han demostrado que ciertas cepas de probióticos, como *Bifidobacterium* spp, *Bacillus licheniformis*, *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus*, pueden aliviar síntomas depresivos y la hiperactividad del eje HPA causada por el estrés. También se ha observado que el uso de *Bifidobacterium infantis* tiene efectos antidepresivos similares a los de algunos medicamentos convencionales, mientras que *Lactobacillus plantarum* mejora la expresión de BDNF en el cerebro y el intestino. Por otro lado, los prebióticos, que ayudan a crecer a las bacterias beneficiosas, también han mostrado beneficios potenciales para la salud mental. El fucoidan, por ejemplo, favorece el crecimiento de bacterias buenas y reduce las dañinas, mejorando la salud intestinal y aliviando síntomas depresivos. Los fructooligosacáridos (FOS) y galactooligosacáridos (GOS) han demostrado tener propiedades antidepresivas, equilibrando la microbiota intestinal y reduciendo las citoquinas inflamatorias en estudios con animales. Además se ha demostrado que el uso concomitante de prebióticos y probióticos como terapia coadyuvante en pacientes con depresión grave en tratamiento con antidepresivos mejora sustancialmente la sintomatología, al equilibrar la microbiota intestinal a favor de las especies consideradas como beneficiosas. No obstante, aunque estos descubrimientos son alentadores, la mayoría de los estudios son preliminares y faltan investigaciones clínicas sólidas en pacientes psiquiátricos.

5.2 Recomendaciones

- Promover la realización a futuro de más investigaciones clínicas que utilicen como tratamiento complementario el uso de prebióticos y probióticos en pacientes con depresión con el objeto de mejorar la calidad de vida y reducir los efectos adversos de los tratamientos conocidos hasta el momento.
- Desarrollar estrategias personalizadas según las necesidades de cada paciente dependiendo del grado de depresión que este tenga, en donde se pueda analizar la composición de su microbiota intestinal para la implementación de probióticos y prebióticos.
- Impulsar la importancia del estudio de la fisiopatología de pacientes con depresión desde un enfoque holístico para abrir puertas al futuro a nuevos tratamientos que sean beneficiosos para el manejo de estos pacientes
- Apoyar a la investigación y desarrollo de prebióticos y probióticos en estudios controlados para determinar la eficacia de estos como coadyuvante no solo en el manejo de la depresión, sino también de otro tipo de trastornos psiquiátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*. 2023; 90: p. 1-13.
2. Suda K, Matsuda K. How microbes affect depression: Underlying mechanisms via the gut–brain axis and the modulating role of probiotics. *International journal of molecular sciences*. 2022; 23(3): p. 1-17.
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Paho.org. [Online].; 2018. Acceso 16 de julio de 2024. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49578/9789275320280_spa.pdf?sequence=9&isAllowed=y.
4. Ministerio de Salud Pública (MSP). Diagnóstico y tratamiento del episodio depresivo y del trastorno depresivo recurrente. Guía de Práctica Clínica (GPC). 2017;; p. 1-57.
5. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). Ecuador en Cifras. [Online]. Quito; 2019. Acceso 16 de julio de 2024. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2019/Boletin%20tecnico%20ECEH_2019.pdf.
6. Jach ME, Serefko A, Szopa A, Sajnaga E, Golczyk H, Santos LS, et al. The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. *Molecules*. 2023; 28(7): p. 1-33.
7. Deng Y, Zhou M, Wang J, Yao J, Yu J, Liu W, et al. Involvement of the microbiota-gut-brain axis in chronic restraint stress: disturbances of the kynurenine metabolic pathway in both the gut and brain. *Gut microbes*. 2021; 13(1): p. 1-16.
8. Varesi A, Campagnoli LIM, Chirumbolo S, Candiano B, Carrara A, Ricevuti G, et al. The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2023; 192(106799): p. 1-25.
9. Margolis K, Cryan J, Mayer E. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*. 2021; 160(5): p. 1486–1501.
10. Wang J, Kuo C, Kuo F, Wang Y, Hsu W, Yu F, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019; 118(1): p. S23-S31.

11. Groot P, Frissen M, Clercq N, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes*. 2017; 8(3): p. 253–267.
12. Lewandowska-Pietruszka , Figlerowicz M, Mazur-Melewska. The History of the Intestinal Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Pathogens* 2022. 2022; 11(12): p. 1540.
13. Bustos L, Hanna I. Brain gut microbiota axis. Importance in clinical practice. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2022; 42(2): p. 106-116.
14. Miller I. The gut–brain axis: historical reflections. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2018; 29(2): p. 1-9.
15. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Arlington.
16. Dobrek L, Głowacka K. Depression and its phytopharmacotherapy-A narrative review. *International journal of molecular sciences*. 2023; 24(5): p. 4772.
17. Beurel E, Toups M, Nemeroff. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020; 107(2): p. 234-256.
18. Qaseem A, Owens D, Etcheandia-Ikobaltzeta I, Tufte J, Cross T, Wilt T. Nonpharmacologic and pharmacologic treatments of adults in the acute phase of major depressive disorder: A living clinical guideline from the American college of physicians. *Annals of internal medicine*. 2023; 176(2): p. 239-252.
19. Alcalá J, Verdugo A, Arilla G, Déniz B, González Á, Herrería A, et al. Guías Clínicas de Depresión. Sociedad Española de Médicos en Atención Primaria (SEMERGEN). 2023;; p. 4-34.
20. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Quinta ed. Arlington: Editorial Médica Panamericana; 2014.
21. Manzanera R. Tratamiento de la depresión. SEMERGEN. 2006; 32(2): p. 31-37.
22. Peñafiel Peñafiel MB, Novo Pinos KM. Eje intestino - cerebro - microbiota y su impacto en la salud. *Revista Científica de Investigación Actualización del Mundo de las Ciencias (RECIAMUC)*. 2023; 7(2): p. 566-575.
23. Gao J, Zhao L, Cheng Y, Lei W, Wang Y, Liu X, et al. Probiotics for the treatment of depression and its comorbidities: A systemic review. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2023; 13: p. 1-25.
24. Aljeradat B, Kumar D, Abdulmuizz S, Kundu M, Almealawy YF, Batarseh DR, et al. Neuromodulation and the gut–brain axis: Therapeutic mechanisms and implications for gastrointestinal and neurological disorders. *Pathophysiology*. 2024; 31(2): p. 244-268.

25. Gómez Eguílaz M, Ramón Trapero JL, Pérez Martínez L, Blanco JR. El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones. *Revista de neurologia*. 2019; 68(3): p. 111-117.
26. Sacristán Oliveri I. Influencias de la microbiota en el eje intestino - cerebro y el desarrollo de enfermedades. Universidad de Valladolid. 2021;; p. 1-9.
27. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Jing-Quan W, Zhang D, Xiao , et al. Microbiota in health and diseases. *Sig Transduct Target Ther*. 2022; 7(135): p. 1-28.
28. Llinás Delgado , Vargas Moranth R. Eje microbiota-Intestino-Cerebro. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 2023; 7(2): p. 4531-4547.
29. Fung , TC, Olson , CA, Hsiao , EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature neuroscience*. 2017; 20: p. 145–155.
30. Dziedzic A, Maciak K, Bliźniewska-Kowalska K, Gałęcka M, Kobierecka W, Saluk J. The power of psychobiotics in depression: A modern approach through the Microbiota–gut–brain axis: A literature review. *Nutrients*. 2024; 16(7): p. 1-24.
31. Aziz M, Kumar J, Muhammad N, Raja A, Mokhtar N. Irritable Bowel Syndrome, Depression, and Neurodegeneration: A Bidirectional Communication from Gut to Brain. *Nutrients*. 2021; 13(3061).
32. Banaszak M, Górna I, Woźniak D, Przysławski , Drzymała S. Association between Gut Dysbiosis and the Occurrence of SIBO, LIBO, SIFO and IMO. *Microorganisms*. 2023; 11(3): p. 573.
33. Sroka N, Rydzewska-Rosołowska A, Kakareko K, Rosołowski M, Głowińska I, Hryszko T. Show Me What You Have Inside—The Complex Interplay between SIBO and Multiple Medical Conditions—A Systematic Review. *Nutrien*. 2023; 15(1): p. 1-22.
34. Ma T, Jin H, Kwok LY, Sun Z, Liong MT, Zhang H. Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota. *Neurobiology of stress*. 2021; 14(100294): p. 1-10.
35. Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisiz GJ. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain-Gut-Microbiome Axis. *Biomolecules*. 2021; 11(7): p. 1000.
36. Clair R M, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*. 2018; 6(2): p. 133-148.

- Afifi A, Bergman R. Sistema Nervioso Periférico. En Afifi A, Bergman R. Neuroanatomía Funcional. Tercera edición ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2020. p. 61-86.
37. Brookes SJH, Spencer NJ, Costa , Zagorodnyuk VP. Extrinsic primary afferent signalling in the gut. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2013; 10: p. 286–296.
38. Forsythe P, Kunze W, Bienenstock J. Moody microbes or fecal phrenology: what do we know about the microbiota-gut-brain axis? *BMC medicine*. 2016; 16(58): p. 1-14.
39. Gallego D, Noemí M, Gil V, Martínez-Cutillas M, Jiménez M. Mecanismos responsables de la relajación neuromuscular en el tracto gastrointestinal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2016; 108(11): p. 721-731.
40. Mao YK, Kasper DL, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. *Bacteroides fragilis* polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nature communications*. 2013; 4(1465).
41. Bonaz , Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the Microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in neuroscience*. 2018; 12(49): p. 1-9.
42. Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression. *Nutrients*. 2023; 15(8): p. 1880.
43. Reyes-Martínez S, Segura-Real L, Gómez-García A, Tesoro E, Constantino L, Amedei A, et al. Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2023; 22(3): p. 1-11.
44. Fülling C, Dinan TG, Cryan JF. Gut microbe to brain signaling: What happens in vagus.... *Neuron*. 2019; 101(6): p. 998-1002.
45. Primeaux SD, Harrison-Bernard LM, Barnes MJ. Neurophysiology of the hypothalamus. En *The Human Hypothalamus.*; 2021. p. 33-52.
46. Torsunova YP, Afanasieva NV. Morphology and functioning of limbic system: literature review. *Permskij medicinskij žurnal*. 2023; 40(1): p. 61-77.
47. Grčić A, Varljen J, Bedoić E, Kučić N, Detel D, Batičić L. Gut-brain axis. *Medicina Fluminensis*. 2022; 58(1): p. 4-19.
48. Chary A, Edalat. Celiac Plexus Cryoneurolysis. *Seminars in Interventional Radiology*. 2022; 39(2): p. 138–141.
49. John R, Dixon B, Maxwell J, Shienbaum R. StatPearls. [Online]; 2024. Acceso 5 de juliode 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531469/>.
- 50.

51. Crossman A, Neary D. *Neuroanatomía. Texto y atlas en color. Sexta edición ed.* Barcelona: Elsevier; 2020.
52. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology.* 2015; 28(2): p. 203-209.
53. Frankiensztajn LM, Elliott E, Koren O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. *Current opinion in neurobiology.* 2020; 62: p. 76-82.
54. Campbell C, Kandalgaonkar MR, Golonka RM, Yeoh, BS, Vijay-Kumar M, Saha P. Crosstalk between gut Microbiota and host immunity: Impact on inflammation and immunotherapy. *Biomedicines.* 2023; 11(2): p. 1-41.
55. Lechuga S, Braga-Neto MB, Naydenov NG, Rieder F, Ivanov AI. Understanding disruption of the gut barrier during inflammation: Should we abandon traditional epithelial cell lines and switch to intestinal organoids? *Frontiers in immunology.* 2023; 14: p. 1-15.
56. Tao W, Zhang Y, Wang B, Nie S, Fang L, Xiao J, et al. Advances in molecular mechanisms and therapeutic strategies for central nervous system diseases based on gut microbiota imbalance. *Journal of advanced research.* 2024.
57. Varesi A, Campagnoli LIM, Chirumbolo S, Candiano B, Carrara A, Ricevuti G, et al. The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society.* 2023.
58. Akram N, Faisal Z, Irfan R, Shah YA, Batool SA, Zahid T, et al. Exploring the serotonin-probiotics-gut health axis: A review of current evidence and potential mechanisms. *Food science & nutrition.* 2024; 12(2).
59. Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression. *Nutrients.* 2023; 15.
60. Ortega MA, Alvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Guijarro LG, Lahera G, et al. Gut Microbiota metabolites in major depressive disorder—deep insights into their pathophysiological role and potential translational applications. *Metabolites.* 2022; 12(1).
61. Matin S, Dadkhah M. BDNF/CREB signaling pathway contribution in depression pathogenesis: A survey on the non-pharmacological therapeutic opportunities for gut microbiota dysbiosis. *Brain research bulletin.* 2024.

62. Anand N, Gorantla VR, Chidambaram SB. The role of gut dysbiosis in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Cells (Basel, Switzerland)*. 2022; 12(1).
63. Sabit H, Kassab A, Alaa D, Mohamed S, Abdel-Ghany S, Mansy M, et al. The effect of probiotic supplementation on the gut–brain axis in psychiatric patients. *Current issues in molecular biology*. 2023; 45(5).
64. Sabit H, Kassab A, Alaa D, Mohamed S, Abdel-Ghany S, Mansy M, et al. The effect of probiotic supplementation on the gut–brain axis in psychiatric patients. *Current issues in molecular biology*. 2023; 45(5): p. 4080-4099.
65. Tao W, Zhang Y, Wang B, Nie S, Fang L, Xiao J, et al. Advances in molecular mechanisms and therapeutic strategies for central nervous system diseases based on gut microbiota imbalance. *Journal of advanced research*. 2024; 30(40): p. 1-18.
66. Akram N, Faisal Z, Irfan R, Shah YA, Batool SA, Zahid T, et al. Exploring the serotonin-probiotics-gut health axis: A review of current evidence and potential mechanisms. *Food science & nutrition*. 2024; 12(2): p. 694–706.
67. Matin S, Dadkhah M. BDNF/CREB signaling pathway contribution in depression pathogenesis: A survey on the non-pharmacological therapeutic opportunities for gut microbiota dysbiosis. *Brain research bulletin*. 2024; 207(110882).
68. Anand N, Gorantla VR, Chidambaram SB. The role of gut dysbiosis in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Cells (Basel, Switzerland)*. 2022; 12(1): p. 54.
69. Chen HM, Kuo PH, Hsu CY, Chiu YH, Liu YW, Lu ML, et al. Psychophysiological effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with major depressive disorder: A preliminary 8-week open trial. *Nutrients*. 2021; 13(11): p. 1-11.
70. Ortega MA, Alvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Guijarro LG, Lahera G, et al. Gut Microbiota metabolites in major depressive disorder—deep insights into their pathophysiological role and potential translational applications. *Metabolites*. 2022; 12(1): p. 1-39.
71. Freimer D, Yang TT, Ho TC, Tymofiyeva O, Leung C. The gut microbiota, HPA axis, and brain in adolescent-onset depression: Probiotics as a novel treatment. *Brain, behavior, & immunity - health*. 2022; 26: p. 100541.
72. Blackett JW, Sun YP, Lawrence M, Kara G, Elkind MSV, O'Byrne S, et al. Decreased gut microbiome tryptophan metabolism and serotonergic signaling in patients with persistent mental health and gastrointestinal symptoms after COVID-19. *Clinical and translational gastroenterology*. 2022; 13(10): p. 1-9.

- Arteaga-Henríquez G, Rosales-Ortiz SK, Arias-Vásquez A, Bitter I, Ginsberg Y, Ibañez-Jimenez P, et al. Treating impulsivity with probiotics in adults (PROBIA): study protocol of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 2020; 21(1): p. 161.
73. Ribera C, Sánchez-Ortí J, Clarke G, Marx W, Mörkl S, Balanzá-Martínez V. Probiotic, prebiotic, synbiotic and fermented food supplementation in psychiatric disorders: A systematic review of clinical trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2024; 158.
74. Gao M, Wang J, Liu P, Tu H, Zhang R, Zhang Y, et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Translational psychiatry*. 2023; 13(1).
75. He J, Chang L, Zhang L, Wu W, Zhuo D. Effect of probiotic supplementation on cognition and depressive symptoms in patients with depression: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2023; 102(47).
76. Dong Z, Xie Q, Yuan Y, Shen X, Hao Y, Li J, et al. Strain-level structure of gut microbiome showed potential association with cognitive function in major depressive disorder: A pilot study. *Journal of affective disorders*. 2023; 341: p. 236-247.
77. Ng QX, Lim YL, Yaow C, Ng K, Thumboo J, Liew TM. Effect of probiotic supplementation on gut Microbiota in patients with major depressive disorders: A systematic review. *Nutrients*. 2023; 15(6): p. 1351.
78. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin*. 2022; 182: p. 44-56.
79. Lee , Lee J, Jung S, Shin S, Ryu H, Jang S, et al. Brain–Gut–Microbiota Axis. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2023; 81(4): p. 145-153.
- 80.

ANEXOS

Tabla 1. Resultados.

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
1	Tao et al. (65)	2024	Avances en los mecanismos moleculares y estrategias terapéuticas para enfermedades del sistema nervioso central basadas en el desequilibrio de la microbiota intestinal	El objetivo de esta revisión es dilucidar la relación entre la microbiota intestinal (MI) y las enfermedades del sistema nervioso central (SNC), y proporcionar información sobre los mecanismos moleculares y estrategias terapéuticas dirigidas al desequilibrio de la MI..	Esta revisión resume sistemáticamente la comprensión actual del papel de la MI en las enfermedades del SNC, centrándose en los mecanismos moleculares y las estrategias terapéuticas basadas en la regulación de la MI. La información se recopiló de artículos revisados por pares, estudios clínicos y revisiones de bases de datos como PubMed, Elsevier y Scopus.	<p>Mecanismos moleculares: La microbiota intestinal afecta el sistema nervioso central (SNC) de diferentes maneras. Esto incluye la producción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) y neurotransmisores, la modulación del sistema inmunológico y el mantenimiento de la barrera que protege el cerebro.</p> <p>Estrategias terapéuticas: Para tratar problemas relacionados con la</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						<p>microbiota intestinal, se pueden usar probióticos, prebióticos y el trasplante de microbiota fecal (FMT). Estas opciones buscan recuperar el equilibrio de la microbiota intestinal y mejorar la salud del SNC.</p> <p>Implicaciones clínicas: Los estudios indican que al enfocarse en la microbiota intestinal, podríamos encontrar nuevas formas de tratar enfermedades del SNC como el Alzheimer, el Parkinson, la esclerosis múltiple y la depresión.</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
2	Akram et al. (66)	2024	Explorando el eje serotonina-probióticos-salud intestinal: Una revisión de la evidencia actual y los mecanismos potenciales.	Explorar los mecanismos subyacentes al aumento mediado por probióticos en la señalización de serotonina, destacando el papel de la microbiota intestinal en la regulación de la producción de serotonina y la modulación de los receptores de neurotransmisores. Además, discute las posibles implicaciones clínicas de los probióticos como estrategia terapéutica para trastornos asociados con la señalización alterada de la serotonina.	Revisión de la literatura existente sobre los efectos moduladores de la serotonina en trastornos hepáticos, neurológicos/psiquiátricos y gastrointestinales, cómo los probióticos pueden promover la señalización de serotonina y mecanismos a través de los cuales la microbiota intestinal regula la producción de serotonina y la modulación de los receptores de neurotransmisores.	<p>Producción y Regulación de Serotonina</p> <p>La serotonina desempeña un papel crucial en nuestro cuerpo, ya que ayuda a aumentar la absorción y almacenamiento de nutrientes, regula la composición de la microbiota intestinal y está involucrada en la mediación de diversos trastornos neuronales. La mayor parte de la serotonina se encuentra en el tracto gastrointestinal.</p> <p>Producción y Regulación de Serotonina</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						<p>La serotonina desempeña un papel crucial en nuestro cuerpo, ya que ayuda a aumentar la absorción y almacenamiento de nutrientes, regula la composición de la microbiota intestinal y está involucrada en la mediación de diversos trastornos neuronales. La mayor parte de la serotonina se encuentra en el tracto gastrointestinal, representando el 90%, mientras que solo el 10% se halla en el sistema nervioso central.</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						<p>Mecanismos de Probióticos y Serotonina</p> <p>Los probióticos tienen la capacidad de aumentar la señalización de serotonina, lo cual es fundamental para la regulación del estado de ánimo, la cognición y otros procesos fisiológicos. Estos microorganismos influyen en la producción de serotonina a través de las células enterocromafines presentes en el intestino.</p> <p>Implicaciones Clínicas</p> <p>El uso de probióticos se considera prometedor como</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						<p>una estrategia terapéutica para tratar trastornos gastrointestinales y neurológicos relacionados con la serotonina. Se sugiere que los probióticos pueden ayudar a reducir la inflamación y a modular los receptores de neurotransmisores.</p> <p>Estudios Relevantes</p> <p>Tanto estudios preclínicos como clínicos indican que la administración de probióticos puede mejorar favorablemente la microbiota intestinal y, en consecuencia, mejorar la señalización de</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						serotonina. El uso de probióticos específicos podría ofrecer beneficios terapéuticos en trastornos como la depresión y diversas afecciones gastrointestinales.
3	Matin et al. (67)	2024	Contribución de la vía de señalización BDNF/CREB en la patogénesis de la depresión: Una encuesta sobre las oportunidades terapéuticas no farmacológicas para la disbiosis de la microbiota intestinal	El objetivo de esta revisión es explicar la vía de señalización BDNF/CREB y la disfunción de la microbiota intestinal, y evaluar el papel potencial de los probióticos, prebióticos y el ejercicio como objetivos terapéuticos en la disfunción de la microbiota intestinal inducida por la depresión."	"Esta revisión narrativa se centra en el impacto del ejercicio y la dieta en la composición de la microbiota intestinal y cómo estas terapias pueden aliviar los síntomas depresivos. La revisión abarca estudios en modelos animales y humanos para examinar la relación entre la microbiota intestinal y la	Modelos Animales: "Numerosos estudios preclínicos han demostrado que la disbiosis de la microbiota intestinal puede influir en la depresión. Los experimentos con animales han revelado que al alterar la microbiota se pueden provocar comportamientos similares a la depresión, los cuales se pueden revertir con

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
					<p>depresión, así como el papel de la vía de señalización BDNF/CREB." Esta revisión bibliográfica explora los artículos en inglés de las siguientes fuentes: PubMed, Embase, Medline, Scopus, Web of Science y Google Scholar. Se utilizaron diferentes combinaciones de palabras clave (microbioma, depresión, vía de señalización CREB/BDNF, dieta, ejercicio) con el término "eje intestino-cerebro" para la búsqueda. Esta</p>	<p>la administración de probióticos y prebióticos." Estudios en Humanos: "Los ensayos clínicos con probióticos y prebióticos han mostrado una reducción notable en los síntomas de depresión y ansiedad. También se ha observado que las personas con depresión presentan una microbiota intestinal diferente en comparación con las personas sanas. Por ejemplo, se ha encontrado una menor presencia de los géneros Corprococcus y Faecalibacterium en pacientes deprimidos,</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
					revisión contiene artículos publicados entre 2010 y 2023.	<p>mientras que las bacterias proinflamatorias son más abundantes."</p> <p>Intervenciones</p> <p>Terapéuticas: "Las intervenciones con probióticos y prebióticos, combinadas con el ejercicio, han mostrado efectos positivos en la comunicación entre el intestino y el cerebro, mejorando así los síntomas de la depresión. Se ha demostrado que la suplementación oral con Bifidobacterium aumenta la expresión de BDNF en el cerebro de roedores, mejorando la función</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						<p>sináptica y revirtiendo problemas de aprendizaje y memoria. Además, los tratamientos con Lactobacillus rhamnosus y Bifidobacterium longum han reducido los comportamientos depresivos inducidos por el estrés en modelos animales."</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
4	Sabit et al. (64)	2023	El efecto de la suplementación probiótica en el eje intestino-cerebro en pacientes psiquiátricos	Este artículo busca destacar el creciente rol de la microbiota intestinal en la aparición y manejo de diversos trastornos psiquiátricos, lo que podría abrir la puerta a nuevas terapias basadas en el equilibrio de la microbiota.	Se basa en una revisión exhaustiva de la literatura disponible sobre los efectos de los probióticos y la microbiota intestinal en la conexión intestino-cerebro y su impacto en los trastornos psiquiátricos. Se incluyen estudios clínicos y experimentos con modelos animales que exploran estos efectos.	<p>Los probióticos pueden influir en el estado de ánimo regulando el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), mejorando la salud de la pared intestinal y reduciendo la inflamación.</p> <p>Los metabolitos producidos por la microbiota intestinal pueden atravesar la barrera hematoencefálica y afectar la función cerebral.</p> <p>Se han encontrado alteraciones en la microbiota intestinal en varios trastornos psiquiátricos, como la depresión mayor, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, entre otros.</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
5	Varesi et al. (8)	2023	La interacción cerebro-intestino-microbiota en la depresión: una clave para diseñar un enfoque terapéutico innovador	Este estudio busca comprender cómo interactúan el cerebro, el intestino y la microbiota en la depresión, con el fin de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. Se enfoca en la manera en que la microbiota intestinal regula la estabilidad del sistema nervioso central y cómo esta relación bidireccional puede influir en la depresión y sus tratamientos.	El artículo se basa en una revisión de la literatura existente para explorar la conexión entre la microbiota intestinal y la depresión. Examina estudios tanto preclínicos como clínicos que investigan el papel de la microbiota en la regulación del sistema nervioso central, la inflamación y la respuesta a tratamientos antidepresivos. También revisa intervenciones terapéuticas basadas en la microbiota, como el uso de probióticos, prebióticos,	<p>Interacción cerebro-intestino-microbiota: La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la regulación de funciones inmunológicas y metabólicas, fundamentales para la estabilidad del sistema nervioso central. La disbiosis y la permeabilidad intestinal pueden afectar negativamente el desarrollo cerebral, el comportamiento y la cognición.</p> <p>Influencia en la farmacoterapia: Los cambios en la composición de la microbiota en personas con depresión pueden influir en</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
					trasplante de microbiota fecal y la dieta mediterránea.	<p>cómo se absorben, metabolizan y funcionan los antidepresivos. Tanto los probióticos como la dieta mediterránea han mostrado ser prometedores para su aplicación clínica.</p> <p>Intervenciones basadas en microbiota: Estrategias como el uso de prebióticos, probióticos, trasplante de microbiota fecal y la dieta mediterránea se consideran enfoques innovadores para mejorar el tratamiento de la depresión.</p> <p>Marcadores diagnósticos y terapéuticos: Comprender la</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						relación entre la microbiota y la depresión podría ofrecer nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos, con implicaciones significativas para el desarrollo de medicamentos y la práctica clínica.
6	Radford et al. (43)	2023	"Modulación Prebiótica y Probiótica del Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en la Depresión"	El objetivo del estudio es analizar de manera crítica el papel del eje microbiota-intestino-cerebro (MGB) en la fisiopatología de la depresión. Se integra evidencia tanto preclínica como clínica y se exploran las posibles rutas de comunicación entre la	El artículo es una revisión de la literatura científica existente, incluyendo estudios preclínicos en roedores y estudios clínicos en humanos. Se analizan los mecanismos de comunicación entre la microbiota y el cerebro,	Interacción microbiota-intestino-cerebro (MGB): Las alteraciones en la microbiota intestinal pueden afectar el estado de ánimo y contribuir a la patogénesis de la depresión. La disbiosis intestinal se ha asociado con

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
				microbiota y el cerebro. Además, se revisa la eficacia, seguridad y mecanismos de acción de prebióticos y probióticos en la modulación del eje MGB como terapias innovadoras para la depresión.	abarcando el sistema nervioso, el sistema inmunológico y los metabolitos microbianos. También se examinan los efectos de la suplementación con prebióticos y probióticos en modelos animales y ensayos clínicos, así como los desafíos y consideraciones metodológicas en la investigación del microbioma.	diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Mecanismos de comunicación: Se identificaron varias rutas bidireccionales de comunicación entre la microbiota y el cerebro, como el nervio vago, el sistema inmunológico y los metabolitos microbianos. Modulación con prebióticos y probióticos: En estudios preclínicos, la suplementación con prebióticos y probióticos ha mostrado efectos positivos en la composición y función de

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						<p>la microbiota intestinal, así como en el comportamiento y la química cerebral. En humanos, los probióticos han mostrado efectos modestos como antidepresivos, pero se requieren más estudios en poblaciones clínicamente relevantes.</p> <p>Desafíos y futuras direcciones: La investigación futura debe centrarse en ensayos controlados con placebo, una comprensión más profunda de los mecanismos y la bioquímica de la acción de los prebióticos y probióticos, y la traducción efectiva de los avances</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						preclínicos en nuevas terapias para la depresión.
7	Anand et al. (68)	2022	El papel de la disbiosis intestinal en la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos	El objetivo del estudio es analizar y discutir cómo la disbiosis intestinal, o el desequilibrio en la microbiota intestinal, contribuye a la fisiopatología de diversos trastornos neuropsiquiátricos. La revisión se centra en los mecanismos a través de los cuales la disbiosis puede afectar la función cerebral y desencadenar enfermedades como la depresión, la ansiedad, los trastornos del	Este artículo es una revisión de la literatura científica existente, basada en estudios preclínicos y clínicos que exploran la relación entre la disbiosis intestinal y los trastornos neuropsiquiátricos. Se utilizan bases de datos como SCOPUS, MEDLINE, PubMed, Cochrane, PsycINFO, Nature y ScienceDirect para identificar estudios relevantes. La revisión	<p>Interacción entre disbiosis intestinal y trastornos neuropsiquiátricos: La disbiosis intestinal se ha asociado con varios trastornos neuropsiquiátricos debido a su impacto en la señalización del eje MGB, que incluye rutas neuronales, endocrinas e inmunológicas.</p> <p>Mecanismos patogénicos: La disbiosis puede desencadenar una respuesta inflamatoria inmune, disfunción de la microglía y</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
				espectro autista (TEA) y otros trastornos psiquiátricos.	abarca estudios sobre la composición y diversidad de la microbiota intestinal, los mecanismos de señalización del eje microbiota-intestino-cerebro (MGB) y el impacto de la disbiosis en la función cerebral.	<p>alteraciones en la neurotransmisión y la neurogénesis. Estos cambios pueden contribuir al desarrollo y progresión de trastornos como la depresión, la ansiedad, los TEA, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la esquizofrenia.</p> <p>Evidencia preclínica y clínica: Estudios en modelos animales y en pacientes humanos muestran una correlación positiva entre la disbiosis intestinal y la aparición de síntomas neuropsiquiátricos. Por ejemplo, la disbiosis inducida</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						<p>por antibióticos en ratones se asocia con conductas de ansiedad y depresión.</p> <p>Intervenciones terapéuticas: Se revisan intervenciones basadas en la microbiota, como el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y trasplante de microbiota fecal (FMT), que han mostrado potencial para mejorar los síntomas de los trastornos neuropsiquiátricos al restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal.</p>
8	Chen et al. (69)	2021	Efectos psicofisiológicos de	El objetivo del estudio es investigar los efectos del	Este estudio es un ensayo preliminar abierto de 8	Síntomas depresivos: Tras 8 semanas de intervención con

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
			Lactobacillus plantarum PS128 en pacientes con trastorno depresivo mayor: Un ensayo preliminar abierto de 8 semanas	probiótico Lactobacillus plantarum PS128 en la psicofisiología de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). Se enfoca en evaluar los cambios en los síntomas depresivos, los marcadores séricos de inflamación y permeabilidad intestinal, y la composición de la microbiota intestinal después de una intervención de 8 semanas con PS128.	semanas que reclutó a 11 pacientes con TDM. Los participantes tomaron cápsulas de PS128 dos veces al día. Los síntomas de depresión se evaluaron usando la Escala de Hamilton para la Depresión (HAMD-17) y la Escala de Depresión y Síntomas Somáticos (DSSS). Se midieron los niveles séricos de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), zonulina y proteína de unión de	PS128, los puntajes de HAMD-17 y DSSS disminuyeron significativamente, indicando una mejora en la severidad de los síntomas depresivos. Marcadores de inflamación y permeabilidad intestinal: No se observaron cambios significativos en los niveles de hs-CRP, IL-6, TNF- α , zonulina e I-FABP después de la intervención de 8 semanas. Microbiota intestinal: La composición de la microbiota intestinal no mostró cambios significativos en la diversidad

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
					<p>ácidos grasos intestinales (I-FABP) al inicio y al final del estudio. La composición de la microbiota intestinal se analizó mediante la secuenciación del gen 16S rRNA.</p>	<p>alfa y beta después de la intervención. Sin embargo, se encontraron correlaciones entre los cambios en algunos géneros bacterianos y los cambios en los síntomas y biomarcadores.</p> <p>Limitaciones: El estudio es un ensayo abierto con un tamaño de muestra pequeño, lo que limita la generalización de los resultados. Se necesitan estudios adicionales con diseños controlados y muestras más grandes para confirmar estos hallazgos.</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
9	Ortega et al. (70)	2022	Metabolitos de la Microbiota Intestinal en el Trastorno Depresivo Mayor: Perspectivas Profundas sobre su Papel Fisiopatológico y Potenciales Aplicaciones Traslacionales	El objetivo del estudio es profundizar en el papel fisiopatológico de los metabolitos de la microbiota intestinal en el trastorno depresivo mayor (TDM) y explorar sus posibles aplicaciones traslacionales. Se busca entender cómo los metabolitos producidos por la microbiota intestinal afectan la comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, y cómo estas interacciones pueden contribuir a la patogénesis del TDM.	El artículo es una revisión exhaustiva de la literatura científica sobre los metabolitos de la microbiota intestinal y su relación con el TDM. Se analizan los principales metabolitos microbianos (ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares, aminoácidos, derivados del triptófano, entre otros) y sus vías de señalización y funciones. El artículo contiene estudios preclínicos y clínicos que investigan la composición y función de la microbiota	Metabolitos microbianos y TDM: La microbiota intestinal produce una amplia gama de compuestos bioactivos los cuales cruzan la barrera hematoencefálica para influir en las distintas funciones cerebrales. Estos metabolitos juegan un papel crucial en el eje microbiota-intestino-cerebro, y se observan diferencias significativas en la composición y concentraciones de metabolitos entre individuos con eubiosis (microbiota equilibrada) y disbiosis (desequilibrio microbiano).

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
					intestinal en pacientes con TDM.	<p>Vías de señalización: Los principales metabolitos microbianos, como los ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), ácidos biliares, aminoácidos y derivados del triptófano, tienen funciones importantes en la regulación de la neuroinflamación, la neurotransmisión central y la integridad de la barrera hematoencefálica.</p> <p>Aplicaciones traslacionales: Comprender los metabolitos microbianos y sus efectos en el cerebro puede ofrecer nuevas oportunidades para desarrollar tratamientos innovadores para el TDM.</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						Las intervenciones basadas en la modulación de la microbiota intestinal, como el uso de probióticos, prebióticos y modificaciones dietéticas, muestran un potencial prometedor para mejorar la salud mental y reducir los síntomas depresivos.
10	Den et al. (7)	2021	Involucramiento del Eje Microbiota-Intestino-Cerebro en el Estrés por Restricción Crónica: Alteraciones de la Vía Metabólica del	El objetivo del estudio es investigar cómo el estrés por restricción crónica (CRS) afecta la vía metabólica del triptófano (Trp) en el intestino y el cerebro, y cómo estas alteraciones pueden contribuir	El estudio utiliza un modelo murino de estrés por restricción crónica (CRS) para examinar la señalización metabólica del triptófano en los niveles intestinal y central.	Comportamientos de ansiedad y depresión: Los ratones sometidos a CRS mostraron comportamientos similares a la ansiedad y la depresión, los cuales fueron parcialmente revertidos por el

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
			Kynurenine en el Intestino y el Cerebro	a la fisiopatología de los trastornos depresivos y de ansiedad.	Se midieron los comportamientos de ansiedad y depresión en los ratones, así como los niveles de metabolitos de la vía del kynurenine (Kyn) en el cerebro y el intestino. También se evaluó la expresión de enzimas clave en esta vía metabólica y se administraron tratamientos con un inhibidor de IDO (1-metil-triptófano) y citalopram para estudiar sus efectos en los comportamientos y metabolitos.	tratamiento con citalopram y el inhibidor de IDO. Metabolismo del triptófano: CRS aumentó la señalización tóxica de Kyn en el cerebro y el intestino, especialmente en el colon. La enzima limitante IDO estaba significativamente sobreexpresada en el cerebro y el intestino de los ratones CRS. Permeabilidad intestinal: CRS aumentó la permeabilidad intestinal, permitiendo que metabolitos tóxicos ingresaran al torrente sanguíneo. Esto contribuyó a las alteraciones observadas en

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						<p>los niveles de Kyn en el cerebro.</p> <p>Microbiota intestinal: CRS alteró significativamente la composición taxonómica de la microbiota intestinal. Se observaron correlaciones negativas entre ciertos géneros bacterianos (Enterorhabdus y Parabacteroides) y los niveles de Kyn en el cerebro.</p> <p>Tratamientos: La administración de citalopram y el inhibidor deIDO, así como la intervención con microbiota, contrarrestaron los cambios conductuales y metabólicos inducidos por</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
						CRS. El tratamiento con Parabacteroides afectó el metabolismo de Trp en el hipocampo de los ratones, elevando la concentración de 5-HT.
11	Freimer et al. (71)	2022	La microbiota intestinal, el eje HPA y el cerebro en la depresión de inicio en la adolescencia: Los probióticos como un nuevo tratamiento.	El objetivo de esta investigación es explorar el impacto de los agentes probióticos en la regulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y en la función neural frontolímbica, con el fin de evaluar su potencial como tratamiento para la depresión en adultos y su posible aplicación en poblaciones adolescentes. Se busca	La metodología de la investigación incluye una serie de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (RCT) en adultos con trastorno depresivo mayor (MDD), así como estudios observacionales y experimentales en modelos animales. Los participantes humanos recibieron diferentes cepas	Los resultados indican que la administración de probióticos se asocia con una reducción significativa de los síntomas depresivos en adultos con MDD. Específicamente, estudios como el de Akkasheh et al. (2016) y Majeed et al. (2018) muestran una disminución notable en las puntuaciones del Inventario de Depresión de Beck (BDI), una escala

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
				<p>determinar si los probióticos pueden mitigar los efectos del estrés y mejorar los síntomas depresivos, tanto como tratamientos autónomos como en combinación con terapias antidepressivas estándar .</p>	<p>de probióticos, como Lactobacillus helveticus R0052 y Bifidobacterium longum R0175, en diversos formatos y dosificaciones. Los estudios midieron los niveles de cortisol salival, puntuaciones en escalas de depresión como el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), así como la actividad neural mediante técnicas de neuroimagen. Además, se incluyeron estudios sobre la microbiota intestinal y su</p>	<p>ampliamente utilizada para evaluar la gravedad de la depresión, y de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), que mide los niveles de ansiedad y depresión en pacientes hospitalizados, en comparación con los grupos placebo. Además, se observaron reducciones en los niveles de cortisol y mejoras en la actividad neural frontolímbica. En adolescentes y adultos jóvenes, los probióticos demostraron prevenir aumentos en los niveles de cortisol inducidos por el</p>

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
					relación con los síntomas depresivos en adolescentes y adultos jóvenes expuestos a situaciones de estrés .	estrés y mejorar la diversidad microbiana intestinal, lo cual sugiere un potencial preventivo y terapéutico en esta población.
12	Jach et al. (6)	2023	El papel de los probióticos y sus metabolitos en el tratamiento de la depresión.	El propósito principal de esta investigación es evaluar el impacto de los probióticos y los metabióticos en la modulación del eje intestino-cerebro y su influencia en las condiciones psiquiátricas, particularmente en los trastornos depresivos. Se centra en cómo estos agentes pueden alterar la microbiota intestinal y, por consiguiente, influir en los procesos neurológicos y psicológicos a	Este estudio implementó un enfoque metodológico robusto, que incluyó el uso de ensayos clínicos controlados y randomizados para evaluar la eficacia de diferentes cepas probióticas. Se analizaron los efectos de los probióticos en diversas condiciones psiquiátricas utilizando medidas estándar de la salud mental como el Inventario de	Los resultados indicaron que los probióticos y metabióticos tienen un efecto beneficioso sobre los síntomas de depresión, principalmente a través de la modulación de la microbiota intestinal y la producción de compuestos bioactivos que influyen en el eje cerebro-intestino. Se observaron mejoras significativas en los indicadores de salud mental, y se notó una relación entre la

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
				través de la regulación de neurotransmisores y la modulación inmunitaria	Depresión de Beck y la Escala de Ansiedad de Hamilton. Además, se realizó un seguimiento de los cambios en la composición de la microbiota intestinal para correlacionarla con mejoras en los síntomas depresivos	mejora de los síntomas y la alteración de la microbiota intestinal, sugiriendo que la intervención con probióticos podría ser un complemento viable a los tratamientos tradicionales para la depresión.
13	Blackett et al. (72)	2022	Disminución del metabolismo del triptófano y de la señalización serotoninérgica en el microbioma intestinal en pacientes con problemas de salud mental y síntomas	El estudio investiga la hipótesis de que alteraciones en el metabolismo de triptófano por la microbiota intestinal durante el COVID-19 conllevan a una disminución en la señalización de serotonina, contribuyendo a síntomas gastrointestinales y	Este estudio longitudinal y observacional empleó dos cohortes de pacientes con COVID-19: una con muestras fecales de un ensayo controlado randomizado que evaluaba fibra prebiótica y otra con muestras de sangre para	Los resultados mostraron que los pacientes que desarrollaron síntomas gastrointestinales severos post-COVID presentaron una disminución significativa en la biosíntesis de L-triptófano por la microbiota intestinal. Adicionalmente, se

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
			gastrointestinales persistentes después de la COVID-19	de salud mental post-COVID. Busca determinar las conexiones entre los cambios en la microbiota y la severidad de los síntomas a largo plazo mediante análisis bioquímicos y microbiológicos detallados.	análisis de serotonina plasmática. Se realizó seguimiento a los seis meses post-infección evaluando síntomas gastrointestinales y de salud mental. Se utilizó espectrometría de masas para medir concentraciones de serotonina y técnicas de secuenciación del ARN ribosomal 16S para analizar la composición y función de la microbiota, enfocándose en las vías metabólicas asociadas al metabolismo de triptófano.	observaron correlaciones entre la severidad de los síntomas de salud mental y una disminución en la actividad de las vías de biosíntesis de triptófano. La concentración de serotonina plasmática al momento de la infección por COVID-19 fue inversamente proporcional a la severidad de los síntomas de ansiedad o depresión reportados seis meses después, sugiriendo un papel mediador de la serotonina en las interacciones entre el cerebro y el intestino exacerbadas por el COVID-19.

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
14	Arteaga et al. (73)	2020	Tratamiento de la impulsividad con probióticos en adultos (PROBIA): protocolo de estudio de un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	El estudio tiene como objetivo investigar el efecto de una fórmula sinbiótica en la reducción de comportamientos impulsivos, compulsivos y agresivos en adultos altamente impulsivos con diagnósticos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y/o trastorno de personalidad limítrofe. Además, se explorará cómo estas intervenciones pueden influir en los síntomas depresivos, dado que la impulsividad y la depresión frecuentemente coexisten y pueden compartir mecanismos subyacentes	Este ensayo controlado aleatorio, multicéntrico y doble ciego compara la administración de una fórmula sinbiótica contra un placebo. Incluye 180 participantes de 18 a 65 años con comportamiento altamente impulsivo y diagnósticos de TDAH y/o trastorno de personalidad limítrofe, reclutados en tres centros de estudio. Las evaluaciones primarias se centrarán en la respuesta al tratamiento al final de la fase controlada por placebo, evaluando mejoras en la Escala de	Se anticipa que la suplementación con sinbióticos reducirá significativamente los comportamientos impulsivos y compulsivos y que estos cambios estarán acompañados de una mejora en los síntomas de depresión. Este estudio podría revelar nuevos entendimientos sobre los mecanismos de interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro y su influencia sobre diversos aspectos de la salud mental, ofreciendo potenciales nuevas rutas para

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
				relacionados con la disbiosis de la microbiota intestinal.	Impresión Clínica Global y reducciones en el Índice de Reactividad Afectiva. También se monitorizarán los cambios en la sintomatología depresiva como medida secundaria.	el tratamiento de la depresión y trastornos relacionados.
15	Gao et al. (23)	2023	Probióticos para el tratamiento de la depresión y sus comorbilidades: una revisión sistemática.	Este artículo revisa sistemáticamente las investigaciones existentes sobre el uso de probióticos en el tratamiento de la depresión y sus comorbilidades, enfocándose en cómo los cambios en la microbiota intestinal pueden influir en los trastornos psiquiátricos. Explora el papel del eje microbiota-intestino-cerebro	La revisión abarca múltiples estudios clínicos y de modelos animales que investigan la relación entre la microbiota intestinal y la depresión, así como los efectos de los probióticos en estos estados. Analiza cómo los probióticos pueden influir en la neuroquímica cerebral y en la inflamación	Los estudios revisados sugieren que los probióticos pueden tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la depresión, potencialmente a través de la reducción de la neuroinflamación y la modulación de neurotransmisores como el GABA y la serotonina. Los resultados indican que alterar

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
				(MGB) en la patofisiología de la depresión y discute el potencial terapéutico de los probióticos como moduladores de este eje para tratar la depresión y mejorar la salud mental.	sistémica a través de la modulación del eje MGB, utilizando técnicas como la espectrometría de masas para analizar metabolitos y la secuenciación de ARN para estudiar cambios en la microbiota	la microbiota intestinal con probióticos podría mejorar los síntomas depresivos y las comorbilidades asociadas, como trastornos gastrointestinales y síntomas somáticos, subrayando la necesidad de más investigaciones para entender mejor estos mecanismos y desarrollar tratamientos efectivos.
16	Ma et al. (34)	2021	El consumo de probióticos alivió los síntomas de estrés y ansiedad en humanos posiblemente mediante la modulación del	El estudio tiene como objetivo investigar el papel funcional de los metagenomas intestinales en los efectos beneficiosos observados tras la ingestión del probiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> P-8	Se realizó un ensayo clínico humano aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con una duración de 12 semanas. Se analizaron las metagenomas fecales de	Los resultados mostraron que el grupo que recibió el probiótico experimentó una menor distancia de Aitchison (indicando menor variación en la microbiota intestinal) y mantuvo la diversidad de

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
			potencial neuroactivo de la microbiota intestinal.	en adultos estresados. Se centra en cómo el consumo de probióticos puede aliviar los síntomas de estrés y ansiedad, posiblemente a través de la modulación del potencial neuroactivo de la microbiota intestinal, influenciando así la salud mental.	los participantes que recibieron el probiótico y un placebo. Se emplearon técnicas de secuenciación metagenómica de alta profundidad para evaluar los cambios en la microbiota intestinal y su capacidad para sintetizar o consumir neurotransmisores. Además, se exploraron los metabolitos neuroactivos predichos mediante la reconstrucción metabólica basada en bases de datos como MetaCyc y KEGG.	Shannon en comparación con el grupo placebo. Se identificaron cambios significativos en las rutas metabólicas relacionadas con la síntesis de neurotransmisores y en la abundancia de metabolitos neuroactivos, como ácidos grasos de cadena corta y GABA. Estos cambios sugieren un vínculo potencial entre la modulación de la microbiota intestinal inducida por probióticos y la mejora de los síntomas relacionados con el estrés y la ansiedad en adultos estresados.

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
17	Chudzik et al. (35)	2021	Probióticos, prebióticos y postbióticos en la mitigación de los síntomas de depresión: Modulación del eje cerebro-intestino-microbioma.	El objetivo principal del estudio es investigar el potencial de los probióticos, prebióticos y postbióticos en la prevención y tratamiento de los trastornos depresivos, mediante la modulación del eje cerebro-intestino-microbioma. Esto incluye explorar cómo estos agentes pueden influir en las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central, afectando así los síntomas depresivos.	El artículo es una revisión de literatura que compila y analiza hallazgos tanto de ensayos preclínicos (en modelos animales) como clínicos (en humanos) relacionados con el uso de pro-, pre- y postbióticos en el contexto de los trastornos depresivos. Se examinan estudios que abarcan desde los efectos de estos agentes en los niveles de neurometabolitos y parámetros bioquímicos hasta sus impactos en el comportamiento y el estado de ánimo. La	Los estudios en modelos de roedores han demostrado que algunos probióticos, prebióticos y postbióticos pueden inhibir la inflamación, disminuir los niveles de corticosterona y alterar los niveles de neurometabolitos, lo que conduce a una mitigación de los síntomas de la depresión. En humanos, algunos estudios clínicos han mostrado mejoras en el estado de ánimo y en parámetros bioquímicos en pacientes con trastornos depresivos. Sin embargo, los resultados son mixtos y sugieren que mientras los probióticos

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
					revisión también discute las rutas de comunicación entre el cerebro y el intestino, incluyendo rutas neuronales, endocrinas e inmunes, que son moduladas por estos agentes.	muestran un potencial considerable, los prebióticos y postbióticos requieren más investigación para establecer su eficacia y mecanismos de acción en el tratamiento de la depresión
18	Liu et al. (1)	2023	Microbiota intestinal y sus metabolitos en la depresión: desde la patogénesis hasta el tratamiento.	El propósito de esta revisión es elucidar la relación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y la depresión mayor, destacando las interacciones entre los medicamentos antidepresivos y la microbiota. Asimismo, se examinan las posibilidades terapéuticas que apuntan a la microbiota como un nuevo	Este estudio se basa en una revisión sistemática de literatura que incluye datos de estudios preclínicos y clínicos obtenidos de bases de datos relevantes hasta octubre de 2022. Se enfoca en la evaluación de la composición y función de la microbiota intestinal en pacientes con trastorno	Los hallazgos sugieren una asociación significativa entre la disbiosis intestinal y el desarrollo de la depresión. Los cambios en la microbiota pueden influir en la eficacia de los tratamientos antidepresivos, y ciertos metabolitos derivados de la microbiota, como los ácidos grasos de cadena corta y los

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
				enfoque para el tratamiento de la depresión, incluyendo intervenciones dietéticas y trasplante de microbiota fecal.	depresivo mayor y la influencia de los tratamientos antidepresivos sobre esta.	ácidos biliares, juegan roles cruciales en la modulación de los síntomas depresivos. Además, las intervenciones que modifican la microbiota, como el trasplante de microbiota fecal y el uso de probióticos, muestran potencial para mejorar los síntomas depresivos, subrayando la microbiota intestinal como un objetivo terapéutico prometedor.
19	Suda et al. (2)	2022	Cómo los microbios afectan la depresión: Mecanismos subyacentes a través del eje intestino-cerebro y el papel	Este estudio tiene como finalidad profundizar en la comprensión de cómo las alteraciones en la microbiota intestinal influyen en los mecanismos neurales	Se empleó una metodología de revisión sistemática, consolidando hallazgos tanto de estudios preclínicos en animales como de investigaciones	Los resultados revelan que la microbiota intestinal juega un papel crítico en la modulación de la neurobiología del hospedador a través del eje intestino-cerebro, afectando

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
			modulador de los probióticos.	subyacentes a través del eje intestino-cerebro, particularmente en el contexto de los trastornos depresivos. Además, se investiga el papel potencial de los probióticos como moduladores de este eje, ofreciendo así nuevas vías para el tratamiento de la depresión.	clínicas en humanos. Se prestó especial atención a la evidencia que vincula la disbiosis de la microbiota intestinal con alteraciones en la respuesta al estrés, neuroinflamación y cambios en la neurogénesis, elementos clave en la patogenia de la depresión.	directamente factores como la inflamación sistémica y la neuroinflamación, la neurogénesis y la expresión de BDNF. Se observó que ciertas cepas probióticas tienen la capacidad de alterar favorablemente estos procesos, lo que sugiere un potencial terapéutico significativo en la modulación de la microbiota intestinal para el tratamiento de la depresión.
20	Aljeradat et al. (24)	2024	Neuromodulación y el eje intestino-cerebro: Mecanismos terapéuticos e implicaciones para	Este estudio explora la neuromodulación como una estrategia terapéutica innovadora para enfermedades	El artículo emplea una revisión sistemática de literatura recogida de bases de datos como PubMed, Google Scholar,	Los resultados destacan la eficacia de la neuromodulación para ajustar la actividad neural y aliviar síntomas en trastornos del

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
			trastornos gastrointestinales y neurológicos.	gastrointestinales y neurológicas a través del eje intestino-cerebro (GBA). Se investiga cómo diversas técnicas de neuromodulación pueden influir en la funcionalidad del GBA, abordando tanto los mecanismos subyacentes como sus implicaciones clínicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes	Web of Science y Cochrane Library. Se han seleccionado estudios que examinan la aplicación de técnicas de neuromodulación, como la estimulación del nervio vago y la estimulación cerebral profunda, en el tratamiento de trastornos relacionados con el GBA. Los estudios se han filtrado y analizado en base a su relevancia y aportación a la comprensión de la interacción entre la neuromodulación y el GBA.	GBA, tales como el síndrome de intestino irritable y diversas enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson. Se observa que la neuromodulación puede modificar significativamente las rutas neuronales, reducir la inflamación y afectar la microbiota intestinal, lo que se traduce en mejoras en los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Además, se discuten los desafíos existentes y las perspectivas futuras para la integración de estas técnicas en la práctica clínica habitual.

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
21	Ribera et al. (74)	2024	Probióticos, prebióticos, sinbióticos y suplementación de alimentos fermentados en trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática de ensayos clínicos	Identificar la evidencia actual sobre la eficacia de los probióticos, prebióticos, sinbióticos y alimentos fermentados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, enfocándose en diagnósticos clínicos y diversos resultados relevantes.	Se realizó una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA-P, con búsqueda de artículos en cinco bases de datos hasta el 31 de marzo de 2023. Se incluyeron estudios clínicos en humanos que examinaron el uso de probióticos, prebióticos, sinbióticos y alimentos fermentados. Se evaluó el riesgo de sesgo en los estudios incluidos.	Se incluyeron 47 artículos de 42 estudios, con un total de 2089 individuos diagnosticados con trastornos psiquiátricos según el DSM o ICD. La mayoría de los estudios se centraron en la depresión mayor, esquizofrenia y trastorno bipolar. Los resultados indican mejoras en los perfiles inmunológicos e inflamatorios, como la reducción de CRP e IL6, lo cual podría ser un mecanismo de acción relevante para las respuestas terapéuticas observadas.

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
22	Gao et al. (75)	2023	Composición de la microbiota intestinal en trastornos depresivos: una revisión sistemática, metaanálisis y metarregresión	Comparar la microbiota intestinal entre personas con trastorno depresivo y controles sanos, utilizando una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios disponibles en la literatura científica. Además, explorar las fuentes de heterogeneidad entre los estudios mediante metaanálisis de subgrupos y metarregresión	Se buscó en ocho bases de datos electrónicas artículos publicados hasta el 7 de marzo de 2022, utilizando términos clave relacionados con el trastorno depresivo y la microbiota intestinal. Se realizó un metaanálisis y metarregresión de los estudios que cumplían con los criterios de inclusión, utilizando un modelo de efectos aleatorios.	Se identificaron 44 estudios que representaban a 2091 pacientes y 2792 controles. No se encontraron diferencias significativas en la diversidad alfa de microbiota entre pacientes y controles. El análisis de subgrupos mostró variaciones regionales significativas y diferencias en los niveles de Firmicutes en pacientes no medicados, pero no se encontró relación con el uso de medicación psicotrópica.
23	He et al (76)	2023	Efecto de la suplementación con probióticos sobre la cognición y los	Explorar el potencial de los probióticos para mejorar la cognición y aliviar los síntomas depresivos en	Utilizando el protocolo de los Ítems de Reporte Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Meta-	Se identificaron inicialmente 635 registros, incluyendo finalmente 4 estudios en la revisión. Estos estudios

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
			síntomas depresivos en pacientes con depresión: una revisión sistemática y meta-análisis	pacientes con trastorno depresivo mayor	Análisis y el marco de Población, Intervención, Comparador, Resultado y Diseño de Estudio, se revisaron ensayos controlados aleatorizados que examinaron los efectos de los probióticos sobre la cognición y los síntomas depresivos. Las búsquedas abarcaron 7 bases de datos desde enero de 2010 hasta mayo de 2022	mostraron una mejora moderada estadísticamente significativa en los resultados cognitivos con la suplementación con probióticos, basada en la diferencia media y su intervalo de confianza del 95%. Sin embargo, para los síntomas depresivos, el efecto general fue insignificante y no estadísticamente significativo
24	Dong et al (77)	2023	Estructura a nivel de cepa del microbioma intestinal mostró una posible asociación con la función	Explorar la asociación entre el microbioma intestinal y la función cognitiva en el trastorno depresivo mayor	Se inscribieron 57 pacientes con TDM y 30 controles sanos. Se utilizó el análisis de secuenciación del gen 16S	No se observaron diferencias significativas en la riqueza y diversidad del microbioma intestinal entre pacientes y controles. Sin embargo, hubo

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
			cognitiva en el trastorno depresivo mayor: un estudio piloto	(TDM) y sus posibles mecanismos	rRNA y el análisis de secuenciación metagenómica para determinar la composición microbiana intestinal	diferencias en la abundancia de Bifidobacterium y Blautia. Se encontraron correlaciones significativas entre ciertas cepas bacterianas y la rapidez para completar pruebas cognitivas específicas, sugiriendo que ciertas cepas podrían estar relacionadas con la función cognitiva en pacientes con TDM
25	Quin et al. (78)	2023	Efecto de la suplementación con probióticos sobre la microbiota intestinal en pacientes con trastornos depresivos mayores: una revisión sistemática	Investigar los efectos de la suplementación con probióticos sobre la microbiota intestinal en pacientes con trastorno depresivo mayor, con un enfoque secundario en los	Revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA, con una búsqueda en Medline, EMBASE y la Biblioteca Cochrane. Se incluyeron estudios clínicos con pacientes diagnosticados	Se encontraron siete ensayos clínicos. Los resultados mostraron solo efectos modestos de los probióticos en los síntomas depresivos y no hubo efectos consistentes en la diversidad de la microbiota intestinal. La

Ítem	Autor	Año	Título	Objetivo	Metodología	Resultados
				cambios en los síntomas depresivos	con trastorno depresivo mayor que recibieron intervenciones con probióticos y se documentaron cambios en la microbiota intestinal	mayoría de los estudios no encontraron alteraciones significativas en la composición de la microbiota intestinal tras la intervención con probióticos